



Application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse et à la fonctionnalisation de systèmes cycliques et polycycliques.

Rama Heng

► To cite this version:

Rama Heng. Application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse et à la fonctionnalisation de systèmes cycliques et polycycliques.. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2010. Français. NNT : . pastel-00530997

HAL Id: pastel-00530997

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00530997>

Submitted on 31 Oct 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

par

RAMA HENG

Application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse et
à la fonctionnalisation de systèmes cycliques et polycycliques.

Soutenue le 08 Octobre 2010 devant la commission d'examen

Dr Éric BACQUÉ

Rapporteur

Dr Sylvain DARSES

Rapporteur

Pr Olivier Riant

Président

Pr Samir ZARD

Examineur

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire DCSO de l'Ecole Polytechnique, où j'ai pu trouver un environnement à la fois intellectuellement stimulant, et humainement enrichissant.



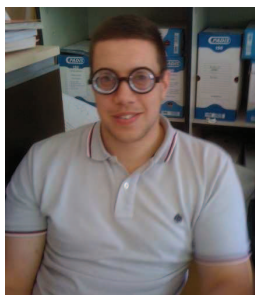
Mes premiers remerciements iront bien sûr au Professeur Sam Zard, qui m'a accueilli les yeux fermés dans ce laboratoire. Merci de m'avoir fait totalement confiance, et de m'avoir donné autant d'autonomie dans la gestion de mon travail. J'ai pu ainsi acquérir une certaine rigueur et une démarche scientifique qui garderont ton empreinte. Ta disponibilité est également des plus appréciables, et les 'longues' discussions que nous pouvions avoir dans ton bureau ont toujours été des plus productives, et pouvaient relancer n'importe quel étudiant pour encore trois nouvelles années de thèse à chaque fois... J'espère que mon travail t'aura satisfait, et que nous serons amenés à nous revoir prochainement.

J'adresse ensuite toute ma reconnaissance aux membres du jury, qui ont accepté de juger mon travail. Tout d'abord à Olivier Riant, que je remercie d'avoir pris le temps de se déplacer depuis la Belgique pour présider le comité. Ensuite, à Eric Bacqué, sans qui mon parcours aurait été très différent : merci de m'avoir accueilli dans une de vos équipes lorsque je n'étais alors qu'étudiant à l'Ecole Polytechnique pour me former à la recherche dans un grand groupe pharmaceutique ; cette expérience m'aura donné le goût de continuer dans la R&D industrielle. Et finalement, à Sylvain Darses, que je remercie d'avoir accepté de juger une thèse en chimie radicalaire, loin de son domaine d'expertise clairement démontré aujourd'hui en chimie organométallique.

Un grand merci ensuite à Béatrice Quiclet- Sire, pour ces trois années passées en sa compagnie. Elle m'a accueilli pendant deux années entières sous sa hotte, et m'a beaucoup appris, que ce soit d'un point de vue expérimental ou théorique. La chimie des xanthates n'ayant aucun secret pour elle, c'était très pratique de l'avoir juste à côté pour pouvoir profiter de tous ses bons conseils... Béa, merci pour ta gentillesse, et ton aide inestimable, à la bonne marche du laboratoire, et même plus particulièrement à la bonne marche de notre petit « Labo 2 » ! J'espère que je laisserai un souvenir dans ta mémoire aussi profond que celui que j'aurai de toi. Et bien évidemment, merci d'avoir pris le temps de lire tout mon manuscrit, lors de tes petits-déjeuners ou sur ta terrasse sous le soleil de midi...

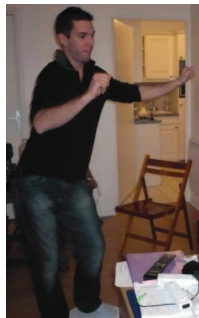


Viennent ensuite tous mes camarades de laboratoire, à qui j'aimerais exprimer mes plus vifs remerciements. C'est un peu grâce à tout ce petit monde que l'ambiance du DCSO est aujourd'hui ce qu'elle est...



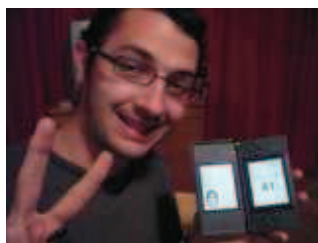
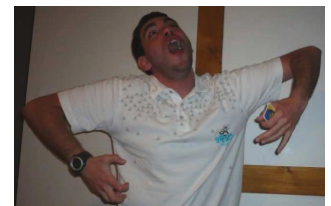
Tout d'abord Mehdi : *« je ne crois pas qu'il y ait de bonnes, ou de mauvaises manière de te remercier. Si je devais résumer mes trois années de thèse au DCSO avec toi, je dirai que c'est d'abord des fous rires. Des instants qui m'ont permis de m'amuser peut-être à des moments, où, je n'avais pas le temps, où j'étais pris dans le boulot. Et c'est assez curieux de se dire que les hasards et les rencontres forgent une destinée. Parce que quand on a le goût de l'humour, le goût de l'humour bien fait, de la bonne blague, parfois on ne trouve pas l'interlocuteur en face, je dirais, le miroir qui vous aide à avancer. Alors ce n'est pas mon cas, comme je disais là, parce que moi au contraire j'ai pu : et je dis merci Mehdi, je lui dis merci, je chante Mehdi, je danse Mehdi... je ne suis qu'humour ! Et finalement quand beaucoup de gens me disent « Mais comment fais-tu pour avoir cet humour ? », je leur réponds très simplement, je leur dis que c'est le goût de la comédie qui m'a poussé à te remercier dans un format un peu original (que j'espère beaucoup de gens reconnaîtront), mais demain qui sait ? Peut-être simplement à t'envoyer un texto pour aller prendre une bière au frog... »*

Evidemment, un petit mot pour « l'ingénieur sécurité, ta copine », la cuisinière de crêpes aux champignons, de qui tu es inséparable, à qui tu envoies des texto lors des pauses quotidiennes de 13h30, qui t'appelle et que tu appelles en moyenne 9,7 fois par jour... oui, c'est dur d'être éloigné de quelques centaines de mètres sur son lieu de travail lorsque l'on vit ensemble... Merci Vanessa pour ton amitié, d'avoir eu un piano à déménager, et j'espère que l'ordinateur arrivera vite dans votre chambre à coucher...



Un grand merci à toi Laurent, pour tout ce que tu m'auras apporté pendant ces années à Palaiseau... De la guitare, au viet-vo-dao, en passant par les apéros et les raclettes improvisés chez toi en bas des marches de Lozère, c'est un véritable plaisir que de t'avoir rencontré. Merci pour la relecture minutieuse de ce manuscrit... et je ne doute pas que tu réussiras brillamment à faire tout ce que tu voudras à ton retour d'Australie... Profitez bien là-bas des kangourous, et plus particulièrement des apple-pie de chez MacDo pour Polyanna...

Rémi, je crois que je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir fait découvrir « La classe américaine ». Grâce à toi, j'ai compris que les goûts cinématographiques peuvent véritablement varier de personnes en personnes... « Pas de blagues, pas d'humour. Pas d'humour, pas de rire. Pas de rire, ... Pas de rire. » C'est un peu comme ça que l'on pourrait résumer ton super film...



Quant à toi Aurélien, j'ai passé tellement de bons moments en ta compagnie que je ne saurais par quoi commencer... En tout cas je suis véritablement ravi de t'avoir connu au labo, d'avoir pu venir à votre mariage (à une semaine près ça aurait été dur !...), et j'espère qu'il sera des plus heureux, même s'il n'a pas été pluvieux (désolé

Soizic, je n'ai pas eu l'occasion de te dire cette si belle phrase que tu t'attendais à avoir, mais c'était quand même bien plus sympa d'avoir un mariage ensoleillé...). Un vrai grand merci donc, pour cette amitié que tu me témoignes, et pour tous les jeux wii et les séries que tu m'as téléchargé tu m'as fourni de manière totalement légale, même sans la loi Hadopi... J'espère que quand quelqu'un fera allusion à Charlie et la chocolaterie, tu penseras maintenant Grunka Lunka au lieu de Oompa Loompa... (Grunka Lunka, dunkity doo...)

Et finalement Alice... Ah... Alice... Je n'oserai même pas faire une quelconque allusion à un film, un humoriste, ou autre dans ces remerciements, de peur que tu ne saches pas d'où cela vienne... Malgré ce manque de culture humoristique, il n'empêche que ta rencontre au DCSO a changé beaucoup de choses dans ma vie quotidienne au labo, malgré ton départ pour Orsay. Je ne saurai pas comment exprimer véritablement tout mon attachement pour toi, et c'est pour cette raison que j'espère simplement que tu sais déjà tout. Quoi qu'il en soit, cela serait inutile d'en rajouter : tu n'aurais sûrement pas le temps de tout lire, car tu vas avoir volley...



Et si je devais écrire un mot particulier pour chacun, cela rajouterai alors 30 pages à ce manuscrit... Mais je n'en pense pas moins, et chacune de ces personnes je l'espère le sait. Merci à vous pour le rôle que vous avez joué dans la vie du DCSO...

Matthieu pour ton air bourru et tes blagues bourries (parfois pire que les miennes...), Thomas, pour nous avoir fait bien croire que tu allais réussir à soutenir ta thèse un jour, Fred, le premier ami belge que j'ai pu rencontrer, et vu le cas que ça a été, je suis pas sûr de recommencer... Guillaume, pour nous avoir tellement fait rire avec tes épaules, tes lapsus, ton orthographe, ton talent en général pour la rédaction, etc, etc... JPP, pour nous montrer que quand on est passionné, les débats d'aujourd'hui sur la retraite sont sans intérêts... Gabou, pour ne pas avoir voulu échangé de vélib avec moi quand ma roue était en fait à plat à 3h du mat', Raphaël, pour ton dynamisme, j'espère que malgré toutes les responsabilités de labo qui t'incombent (et surtout celles qui te décombent...) tu arriveras quand même à faire de la recherche au DCSO... Yann L., pour nous avoir fait croire pendant un moment que tu ferais comme Thomas ; mais finalement non, tu seras docteur ! Zhibo, pour nous avoir bien fait rire avec tes « je comprends/je comprends pas »... Laurent (le nouveau), pour m'avoir gentiment piqué mon badge aux JCO avant que tu n'arrives au labo, Yann O. pour tes expressions tout droit sorties du Versailles du XIXème siècle... Benoit, pour m'avoir bien fait rire quand Fabien t'as présenté la première fois, et que je croyais que tu venais pour un stage... de découverte... :-) A part ça, vive Muse !... Igor, ahahahahah ! Igor, pour être juste toi, et en espérant que cette bonne amie sera la bonne amie... (« hein ? quoi ? quès quispas les gars là ? ») Et bien sûr Colombe, pour cette pêche d'enfer que tu peux avoir... Un plaisir de t'avoir rencontrée et d'avoir recherché les animaux en pleine nuit avec toi au Château de Razay...

SOMMAIRE

Abréviations.....	9
Introduction générale	13

Partie 1

Chapitre 1

Introduction à la chimie radicalaire par propagation de chaînes

Introduction.....	23
I. Généralités sur les radicaux.	23
A. Géométrie et hybridation.....	24
B. Stabilité.....	25
C. Réactivité et aspects orbitaux	25
II. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes.....	27
A. Principe.....	27
B. Exemple de méthodes.....	29
1. Utilisation des hydrures d'étain	29
2. Utilisation des esters thiohydroxamiques, ou esters de Barton	32
3. Réactions par transfert d'atome ou de groupe	35
Conclusion	36

Chapitre 2

Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

Introduction.....	41
I. La réaction de Barton-McCombie	42
II. Les origines de la chimie radicalaire par transfert du groupement xanthates.....	44
A. De la discussion d'un mécanisme, à la découverte d'une nouvelle réactivité.	44
B. Vers un contrôle du comportement des radicaux	46
III. La chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate	48

A.	Mécanisme	48
B.	Préparation des xanthates.....	50
C.	Illustration du potentiel synthétique des xanthates	52
1.	Additions radicalaires	52
2.	Cyclisations	54
3.	Réactions de type addition/fragmentation	56
4.	Transformation du groupement xanthate.....	58
5.	Applications en synthèse totale	59
	Conclusion	60

Partie 2

Chapitre 3

Présentation des cycles à quatre chaînons

	Introduction.....	67
I.	Les dérivés de cyclobutane dans la nature.....	67
A.	Des structures naturelles « simples »... ..	67
B.	... aux structures complexes.	69
II.	Les dérivés de cyclobutane en synthèse.....	71
A.	Synthèse de cyclobutanes par cycloaddition de type [2+2]	71
1.	Théorie de la cycloaddition ; Règles de Woodward-Hoffmann	71
2.	Cycloadditions intramoléculaires	73
3.	La régiosélectivité dans les réactions intermoléculaires.....	74
4.	Synthèses de cyclobutanes chiraux.....	75
B.	Synthèse des cyclobutanones via la cycloaddition de cétones et dérivés de cétones.....	80
1.	Modèles et mécanismes d'addition sur les cétones	80
2.	Addition intramoléculaire de cétones	82
3.	Addition intermoléculaire énantiosélective de cétones	84
4.	Les sels d'iminiums de cétones	85
C.	Les cyclobutanones : autres synthèses et réactivité	87
	Conclusion	89

Chapitre 4

Une nouvelle réactivité propre aux cyclobutanones

Introduction.....	95
I. Origine de nos travaux	95
A. Premier essai de substitution	95
B. Précédents dans la littérature : cine-réarrangement et cine-substitution	97
II. Etude de la réactivité des dichloro-cyclobutanones	99
A. Exemplification : variation de substituants en position 3	99
B. Effet de substituants en position 4.....	102
C. Proposition de mécanisme.....	105
III. Etude des monochlorocyclobutanones.....	107
A. Historique	107
B. Effet de l'ajout d'une base dans la substitution.....	108
C. Justification mécanistique	112
IV. Limites et perspectives.....	114
A. Limites de la réaction	114
B. Extension à d'autres nucléophiles	117
C. Extension à d'autres cétones cycliques	120
Conclusion, perspectives.....	124

Chapitre 5

Fonctionnalisation de cyclobutanes et agrandissement de cycles stéréosélectif

Introduction.....	129
I. Fonctionnalisation des cyclobutanones en position 1	130
A. Première séquence envisagée	130
B. Limitations	131
C. Optimisation de la séquence.....	132
II. Diversification et agrandissement de cycles	134
A. Précédent dans la littérature	134
B. Premier essai d'agrandissement de cycle, étude des conditions	135

C.	Diversification.....	137
D.	Etude de la stéréochimie	139
III.	Fonctionnalisation et perspectives	143
A.	Formation de bicyclic.....	143
B.	Elimination du xanthate	144
C.	Etude de la régiosélectivité	145
	Conclusion	150

Partie 3

Chapitre 6

Terpènes et cyclisation radicalaire

	Introduction.....	157
I.	Terpènes, synthèse et biosynthèse	157
A.	Approche de la biosynthèse des terpènes par la voie de l'acide mévalonique.....	157
B.	Quelques exemple de synthèses totales de terpènes.....	159
II.	Quelques principes concernant les cyclisations radicalaires	162
A.	Règles de Baldwin.....	162
B.	Influence des substituants.....	164
C.	Réactivité des radicaux.....	165
D.	Contrôle cinétique, contrôle thermodynamique	166
III.	Exemples de cyclisations radicalaires.....	167
A.	Formation de cycle de petites tailles	167
B.	Transfert d'hydrogène	170
C.	Formation de cycles de taille moyenne ou grande	171
D.	Alternatives aux composés stannylés.....	173
	Conclusion	174

Chapitre 7

Les xanthates dans la synthèse de squelettes polycycliques variés

Introduction.....	179
I. Synthèse de dérivés de cyclohexanone	180
A. Cyclisation intramoléculaire et formation de trans-décalines	180
B. Cyclisation avec oléfine relais : un accès aux cis-décalines	183
II. Formation de cycles à sept chaînons.....	188
A. Choix du modèle pour la cyclisation.....	188
B. Synthèse des précurseurs et cyclisation	189
III. Vers la synthèse de cycles à 8 chaînons.....	191
A. Formation du précurseur et cyclisation 8-endo	192
B. Cyclisations réductrices, et comparaison des cinétiques.....	194
IV. D'une illustration à une nouvelle fragmentation	195
A. Une erreur d'analyse stéréochimique.....	195
B. Justification et mécanisme	197
C. Exemplification	198
Conclusion	202

Chapitre 8

Vers un nouveau mode de transfert de chiralité

Introduction.....	207
I. L'épingle de Stork.....	207
A. Le développement d'une nouvelle méthodologie	207
B. Applications	209
II. Les cyclisations radicalaires par les xanthates : une alternative à l'épingle de Stork.....	212
A. Analyse et présentation du modèle.....	212
B. Premiers résultats	214
Perspectives et conclusion	219
Conclusion générale.....	223

Partie expérimentale

I.	Généralités	233
II.	Modes opératoires et analyses	237
III.	Analyses structurales par diffraction des rayons X.....	368

ABBREVIATIONS

Ac	Acétyle
°C	degré Celsius
AIBN	2,2'-azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
APTS	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
Δ	chauffage
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DLP	peroxyde de lauroyle
DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
ee	excès énantiomérique
EP	éther de pétrole
éq.	équivalent
Et	éthyle
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	orbitale moléculaire haute occupé
Hz	hertz
hv	initiation photochimique
In	initiateur
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infrarouge
kJ	kilojoule
LUMO	orbitale moléculaire basse vacante
M	mole par litre
Me	méthyle

min	minute
mol	mole
Ms	mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>neo</i> Pent	néopentyle
nm	nanomètre
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu	nucléophile
[Ox]	oxydation
ppm	partie par million
Quant.	quantitatif
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
S _N	substitution nucléophile
SOMO	orbitale moléculaire simplement occupé
Stœch.	stœchiométrique
Substœch.	substœchiométrique
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyl-diméthyl-silyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEA	triéthylamine
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
TTMSS	Tris(triméthylsilyl)silane
Xa	<i>O</i> -éthyl xanthate

INTRODUCTION GENERALE

Pendant très longtemps, l'utilisation d'espèces radicalaires en synthèse organique a été mise de côté. La faute à leur trop grande réactivité, qui a fait d'eux des espèces qui semblaient difficile à maîtriser pour les chimistes. Aujourd'hui, tous les biochimistes le disent, les symptômes du vieillissement sont liés à l'incroyable réactivité des radicaux présents dans le corps humain : nos cellules n'étant que de monumentaux assemblages de molécules organiques, ces dernières peuvent réagir avec tous les radicaux libres générés par le stress oxydant...

Maîtriser cette facette de leur discipline qui n'était encore que très faiblement explorée, était alors devenu un défi pour les chimistes. Des années d'études ont finalement permis de comprendre le comportement des radicaux, d'exploiter leurs affinités vis-à-vis de telle ou telle fonction chimique, et surtout de les contrôler, grâce à une maîtrise de toutes les cinétiques des réactions qui pouvaient être mises en jeu.

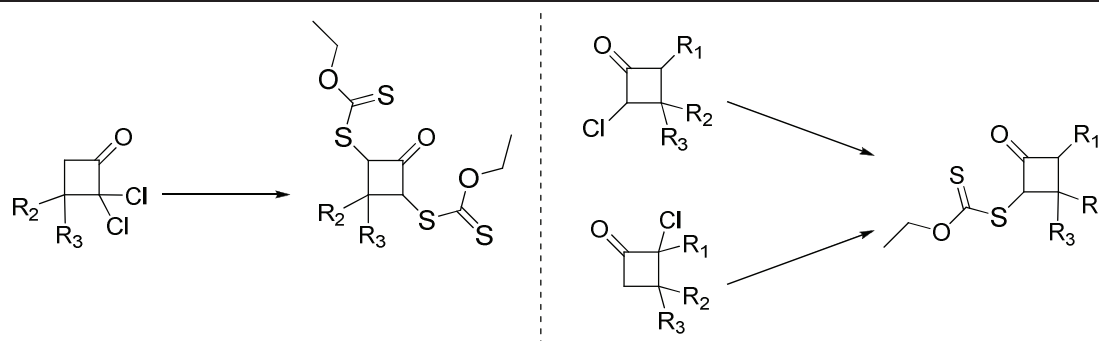
La chimie de l'étain a connu un essor considérable ces dernières décennies. En plus des couplages organométalliques, ce métal connu depuis l'antiquité a joué un rôle primordial dans le développement de la chimie radicalaire. Chimie radicalaire rime souvent avec dérivés d'étain. Mais les mentalités changent, et aujourd'hui, une des préoccupations majeures de notre société est de préserver notre environnement des nuisances causées par le progrès que nous avons tant recherché. En 1998, les chimistes américains Paul Anastas, et John C. Warner ont défini le concept de « chimie verte », qui devait orienter le futur de la chimie organique de synthèse. Aujourd'hui, cette idée s'est ancrée dans la communauté scientifique, et la chimie de l'étain est loin de remplir les douze principes fondateurs de ce concept.

Depuis plusieurs années, notre laboratoire s'est efforcé de développer une nouvelle voie dans la chimie radicalaire : celle des xanthates. Elle se distingue par sa facilité de mise en œuvre, et par la grande diversité de réactions qui peuvent être effectuées grâce à elle, notamment des réactions réputées difficiles par d'autres méthodes. Elle répond de plus bien mieux aux nombreux critères définis par la chimie verte, faisant d'elle une voie d'avenir, alors que l'étain est déjà banni de la majorité des procédés de fabrication dans l'industrie.

L'objectif de cette thèse a donc été de démontrer l'incroyable potentiel existant dans la chimie des xanthates, au travers d'exemples tirés de la synthèse de structures complexes.

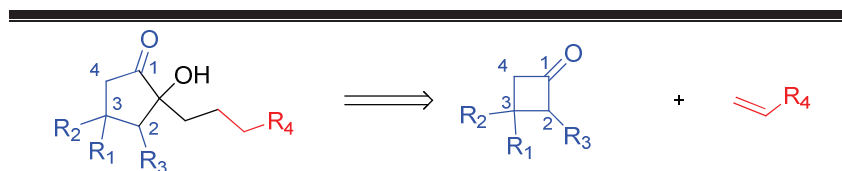
Dans une première partie, nous présenterons succinctement la chimie radicalaire par propagation de chaîne (**Chapitre 1**), puis nous rentrerons plus en détail sur la genèse et le développement de la chimie radicalaire des xanthates (**Chapitre 2**).

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à la chimie des cycles à quatre chaînons. Après une introduction sur ces molécules originales (**Chapitre 3**), nous exposerons une étude mécanistique, concernant une réactivité étonnante et exclusivement présente chez ces petits cycles (**Chapitre 4**).



Curiosité des cycles à quatre chaînons, et fonctionnalisation par les xanthates.

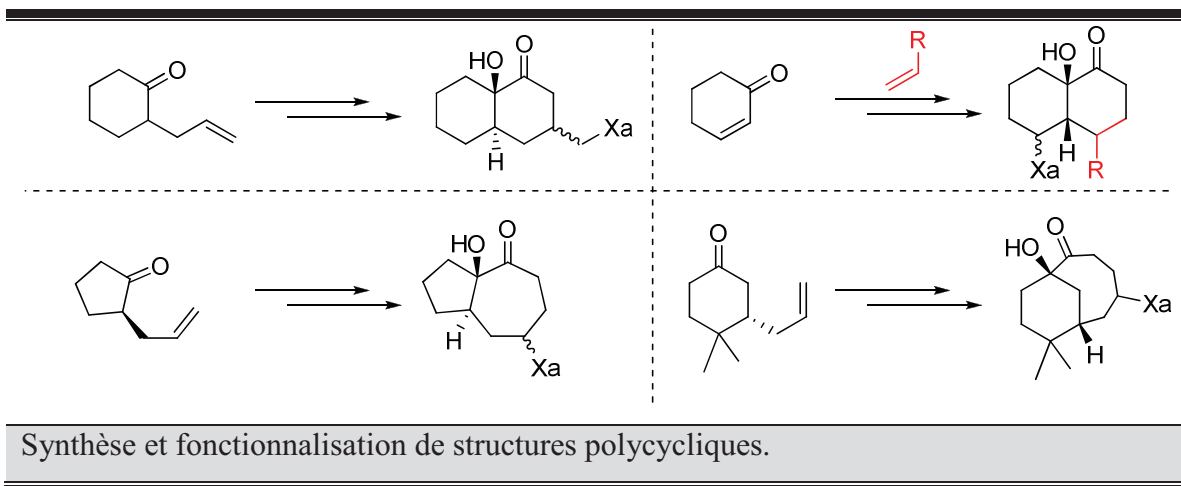
La fonctionnalisation de ces dérivés de cyclobutane par la chimie des xanthates s'étant révélée très efficace, nous l'avons exploitée, et combinée à la particularité de la chimie des cycles à quatre chaînons, au travers d'un agrandissement de cycle stéréocontrôlé (**Chapitre 5**). Ceci nous aura permis d'obtenir des synthons dérivés de cyclopentanones aisément diversifiables.



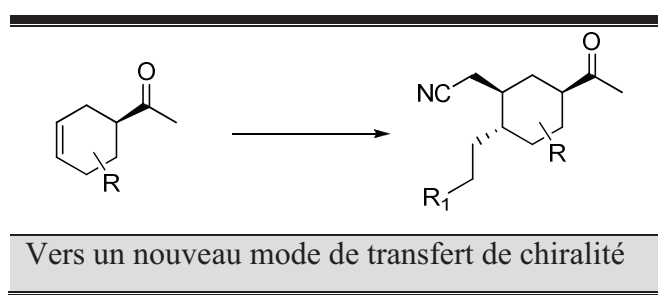
Agrandissement de cycle stéréocontrôlé des cyclobutanes

Dans une troisième et dernière partie, nous démontrerons l'efficacité de la chimie des xanthates, pour la synthèse et la fonctionnalisation de structures polycycliques variées. Après une première introduction sur les structures naturelles originales existantes (axées

autour des terpènes), et une présentation générale sur les cyclisations radicalaires (**Chapitre 6**), nous verrons comment la chimie radicalaire des xanthates nous aura permis d'obtenir très aisément des structures polycycliques hautement fonctionnalisées, et de former ces polycycles parfois très difficilement synthétisables avec d'autres moyens (**Chapitre 7**). Cette étude nous mènera notamment à la découverte d'une fragmentation originale.



Dans cette optique de fonctionnalisation de structures cycliques, le dernier chapitre de ce manuscrit sera consacré à l'utilisation de la chimie des xanthates comme une alternative à la méthode dite de "l'épingle de Stork", proposant un nouveau mode de contrôle des centres asymétriques d'une molécule (**Chapitre 8**).



PARTIE 1

CHAPITRE 1

INTRODUCTION A LA CHIMIE

RADICALAIRE PAR

PROPAGATION DE CHAINE

Introduction

Alors que la chimie ionique a près de 200 ans, il a fallu attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour voir les premières apparitions de la chimie organométallique avec les organozinciques introduits par Frankland, et les organomagnésiens de Grignard. Bien que ce soit à la même période que le premier radical fut décrit, la chimie radicalaire a connu un développement plus modéré que la chimie organométallique durant le XX^{ème} siècle.

Aujourd'hui, la terminologie de « radicaux libres » est devenue connue du grand public, grâce à (ou à cause de) la publicité des sociétés cosmétiques, qui stigmatisent ces derniers, les accusant d'être responsables du vieillissement... Ces radicaux libres sont plus précisément les espèces réactives oxygénées, et concernent les radicaux superoxyde $O_2^{\cdot-}$, hydroperoxyde HOO^{\cdot} , hydroxyle HO^{\cdot} , etc..., responsables du tout aussi connu "stress oxydant". Leur histoire débute donc en 1900, grâce à Gomberg qui décrit pour la première fois un carbone trivalent, le radical triphénylméthyle, lors d'une tentative de synthèse de l'hexaphénylthane à partir de chlorure de triphénylméthyle et de zinc.¹ Cette découverte allait ouvrir un tout nouveau domaine de la chimie, qui permettra des décennies plus tard de doter le chimiste de synthèse d'une tout autre catégorie de réactions, complémentaire avec la chimie ionique et organométallique : les réactions radicalaires.

Ce premier chapitre débutera par quelques rappels et généralités à connaître sur les radicaux, puis la suite de cette introduction portera sur la chimie radicalaire par propagation de chaînes, domaine au centre de notre étude.

I. Généralités sur les radicaux.

Une espèce est dite radicalaire quand sa structure électronique est composée d'un électron non-apparié, c'est-à-dire seul sur une orbitale moléculaire. Rappelons que les orbitales définissent à elles seules trois nombres quantiques sur quatre (primaire, secondaire, et

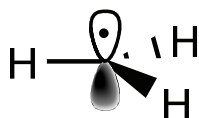
¹ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.

nombre quantique magnétique). Le dernier, nombre quantique de spin peut prendre deux valeurs pour un électron, $s = +\frac{1}{2}$, ou $s = -\frac{1}{2}$. Le principe d'exclusion de Pauli stipulant que deux particules élémentaires ne peuvent avoir leur quatre nombre quantiques identiques, seuls deux électrons peuvent se trouver sur une même orbitale, avec des spins opposés : ils sont alors appariés. Une molécule est dite paramagnétique si elle a au moins un électron célibataire. La plus courante des molécules de cette famille est le dioxygène, qui est en fait une espèce di-radicalaire, contrairement au schéma de Lewis communément accepté.

A. Géométrie et hybridation

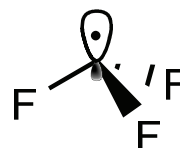
Il n'existe pas de classement en VSEPR pour désigner une orbitale possédant un électron célibataire. Si un carbocation est de type AX_3 , plan avec une orbitale p perpendiculaire vide, et qu'un carbanion est de type AX_3E_1 , donc pyramidal, il aurait été légitime de penser dans un premier temps qu'un radical ait une structure intermédiaire. Il s'avère que les radicaux carbonés de type $CR_3\cdot$ sont en fait essentiellement plans. Cependant, si des groupements fortement électroattracteurs sont présents, ces radicaux peuvent acquérir une structure pyramidale. (*Schéma I-1*).

Radical à caractère π



Radical plan type sp^2

Radical à caractère σ



Radical pyramidal type sp^3

Schéma I-1 – Géométrie d'un radical de type $CR_3\cdot$.

Quant aux radicaux vinyliques, l'électron célibataire reste dans une orbitale de type sp^2 , perpendiculaire au système π . Les calculs théoriques, comme l'expérience, confirment la présence d'un angle C-C-H d'environ 137° sur le radical $CH_2=CH\cdot$ (*Schéma I-2*).²

² (a) Parsons, A. F. *An introduction to free radical chemistry*, Wiley-Blackwell, **2000**, pp 35 – 36. (b) Wang, J. H.; Chang, H.-C.; Chen, Y.-T. *Chem. Phys.* **1996**, 206, 43.

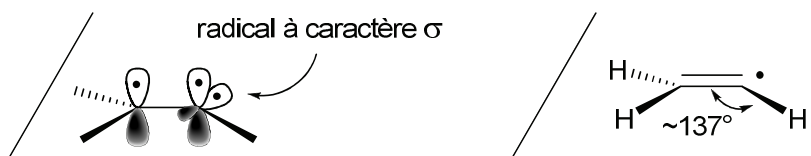


Schéma I-2 – Géométrie des radicaux vinyliques.

B. Stabilité

La stabilité des radicaux est semblable à celle des carbocations : plus il sera substitué, plus le radical sera stable. Cependant, contrairement au cas des carbocations, cela ne s'explique pas par des effets inductifs donneurs des groupements alkyles, mais par des phénomènes d'hyperconjugaison (Schéma I-3).

De plus, toute délocalisation possible du radical va lui permettre de gagner en stabilité (impliquant par ailleurs forcément une géométrie plane pour ce dernier).

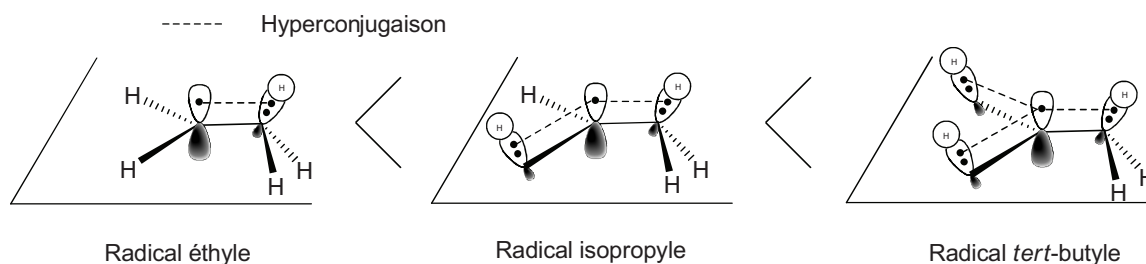


Schéma I-3 – Stabilisation des radicaux par hyperconjugaison.

Les radicaux de type vinylique et arylique sont hauts en énergie, car il est plus difficile de rompre *de manière homolytique* une liaison C – H d'un carbone hybridé sp^2 qu'une liaison C – H d'un carbone hybridé sp^3 .

C. Réactivité et aspects orbitaux

L'avantage d'un radical, est qu'il peut être considéré comme un radical à caractère électrophile, ou nucléophile. En effet, un radical à caractère électrophile s'additionnera de

préférence sur une oléfine riche en électrons (interaction SOMO – HOMO), alors qu'une oléfine appauvrie en électrons réagira avec un radical dit à caractère nucléophile (interaction SOMO – LUMO) (**Schéma I-4**).

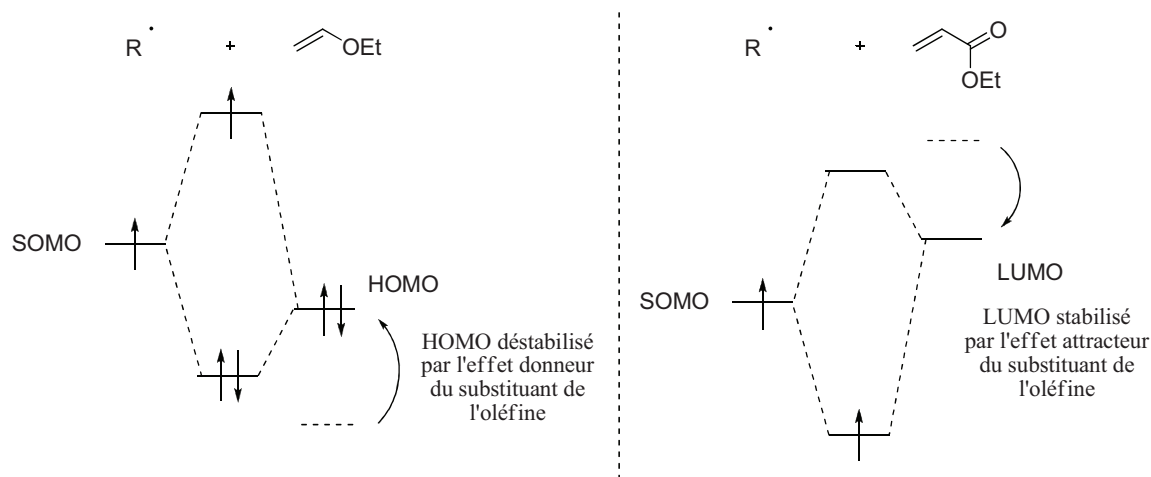


Schéma I-4 – Interaction SOMO - HOMO et SOMO – LUMO.

Comme l'interaction envisagée est d'autant meilleure que la différence énergétique entre les deux orbitales frontières sera faible, un radical "électrophile" sera d'autant plus réactif avec une oléfine riche qu'il sera appauvri en électrons (ce qui aura pour effet d'abaisser le niveau énergétique de la SOMO), et inversement, un radical "nucléophile" sera plus réactif s'il est plus riche en électrons (**Schéma I-5**).

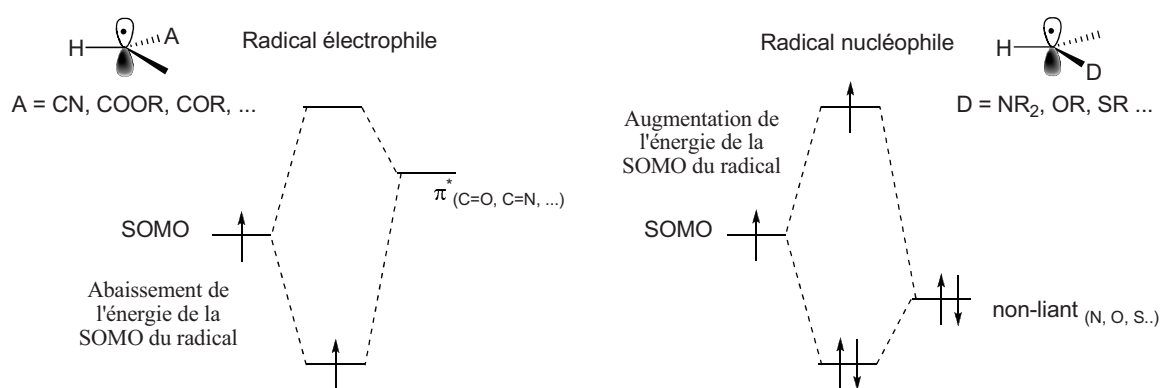


Schéma I-5 – Perturbation de la SOMO du radical.

Ces premiers concepts généraux nous permettront de mieux apprécier la réactivité des radicaux. Nous allons maintenant nous intéresser aux réactions par propagation de chaînes qui les mettent en jeu.

II. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes

A. Principe

Les réactions radicalaires par propagation de chaînes commencent toutes par une étape d'*initiation*. Cette étape essentielle permet de créer la première entité radicalaire réactive, par rupture homolytique d'une liaison faible (généralement par thermolyse ou photolyse). Un grand nombre d'amorces existent, et le choix se fera en fonction du temps de demi-vie à la température de la réaction, et de la nature du radical libéré. (**Tableau I-1**).

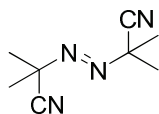
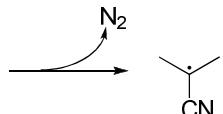
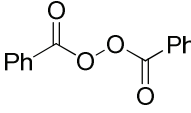
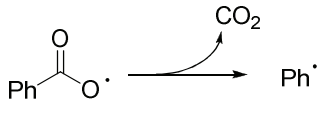
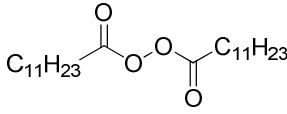
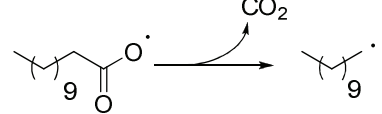
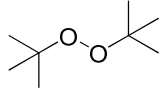
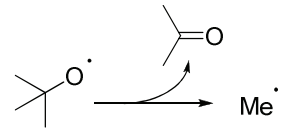
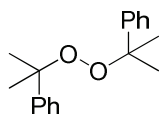
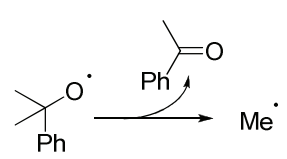
Amorce	Nom (abréviations)	$t_{1/2}$	Radicaux produits
	Azo- <i>bis-iso</i> - butyronitrile (AIBN)	1h à 85 °C	
	Peroxyde de dibenzoyle (DBP)	1h à 95 °C	
	Peroxyde de dilauroyle (DLP)	1h à 85 °C	
	Peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle (DTBP)	1h à 150°C	
	Peroxyde de dicumyle (DCP)	1h à 130°C	

Tableau I-1 – Amorces thermosensibles couramment utilisées.

Une fois que le radical initiateur (noté ici In^\bullet) issu de la première étape a été créé, les étapes de **propagation** commencent. L'espèce radicalaire intéressante pour notre transformation est alors créée, et peut subir ou non des transformations élémentaires (addition sur une double liaison, fragmentation, transfert d'hydrogène, ...). Ces étapes doivent finalement aboutir à la régénération de l'espèce radicalaire de départ, qui propagera donc la réaction en chaîne (**Schéma I-6**).

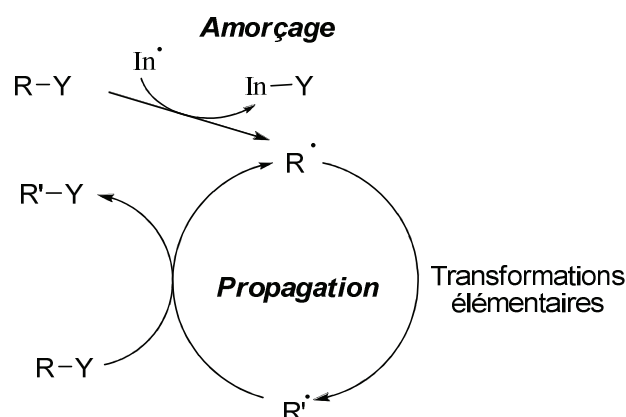


Schéma I-6 – Propagation de la réaction en chaîne.

La **terminaison** constitue la dernière phase des ces réactions en chaînes. Elle conduit à la formation d'espèces non-radicalaires, et rompt par conséquent le processus de propagation. C'est pour cela qu'elle doit être limitée au maximum. Elle intervient principalement par combinaison de deux radicaux ou par dismutation. C'est pour cette raison que la concentration en radicaux présents dans le milieu doit être maintenue la plus faible possible (**Schéma I-7**).

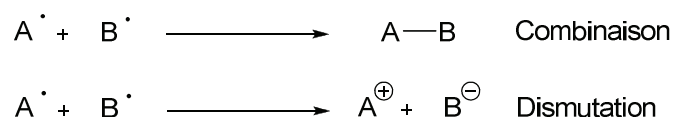


Schéma I-7 – Etapes de terminaison.

B. Exemple de méthodes

1. Utilisation des hydrures d'étain

L'hydruire de tri-*n*-butylétain est un réactif très couramment utilisé en chimie radicalaire par propagation de chaîne, car il présente l'avantage de réagir avec un très grand nombre de groupements chimiques (halogénés, soufrés, sélénisés, nitrés). Il est très efficace lorsque la réduction directe d'un de ces groupements est recherchée, mais il peut aussi permettre d'effectuer des transformations élémentaires (addition, fragmentation, transfert d'hydrogène, etc...) sur le radical existant, avant de le réduire. Le mécanisme général de cette réaction est représenté sur le *Schéma I-8*.

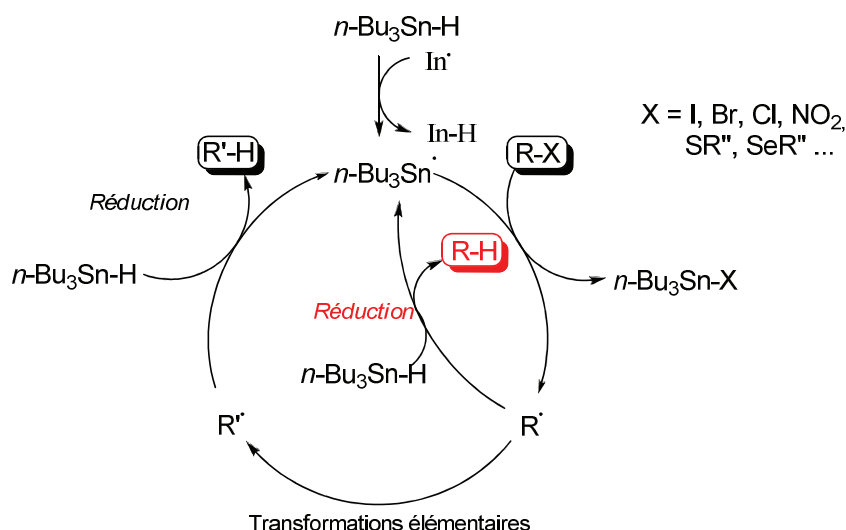


Schéma I-8 – Mécanisme radicalaire en chaîne utilisant l'hydruire de tributylétain.

Ce mécanisme commence donc par la formation d'un radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, obtenu par abstraction de l'hydrogène de la liaison faible $\text{Sn} - \text{H}$ (environ 74 kcal.mol^{-1}), par un radical In^\bullet issu de l'amorce. Le radical stannylé réagit ensuite sur le composé $\text{R} - \text{X}$, pour former $\text{Bu}_3\text{Sn} - \text{X}$, et R^\bullet .

Si le but recherché par l'expérimentateur est de réduire ce dernier, alors l'action de Bu_3SnH sur R^\bullet régènera le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, et fournira le composé attendu $\text{R} - \text{H}$ (sur le *schéma I-8*, cela correspond à $\text{R} = \text{R}'$, et donc un seul cycle possible).

Dans le cas contraire, si le radical R^\bullet doit subir au préalable certaines transformations pour fournir R'' , alors cette voie rentre en compétition avec la précédente. Pour contrôler cette compétition, il est alors nécessaire de maîtriser les cinétiques de chacune de ces réactions. La constante de vitesse d'abstraction de l'hydrogène pour Bu_3SnH est de l'ordre de $10^6 M^{-1}.s^{-1}$. Si la constante de vitesse de la transformation élémentaire peut elle aussi être évaluée, il devient alors possible de déterminer si la réduction prématurée du radical R^\bullet (voie rouge sur le *schéma I-8*) va être importante, car en jouant sur les conditions de réactions, l'une ou l'autre de ces voies peut être favorisée.

C'est pour cette raison que la concentration en hydruure de tributylétain est généralement maintenue à un faible niveau, pour diminuer la vitesse de réduction prématurée de R^\bullet . L'utilisation de tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS) peut par exemple être une bonne alternative à Bu_3SnH , car la constante de vitesse pour l'abstraction de l'hydrogène du composé silylé est réduite à $10^5 M^{-1}.s^{-1}$. De plus, cela supprime les problèmes liés à la toxicité et aux purifications des dérivés d'étain. Son coût élevé limite néanmoins son utilisation.

Dans le cas d'une addition sur une oléfine, un radical ainsi qu'une oléfine activés, permettront une meilleure interaction au niveau des orbitales frontières (paragraphe 1.C), et avec une oléfine en large excès, la vitesse de la réaction d'addition devient de plus en plus importante.

En 2009, Wu et Ren ont utilisé une méthode de réduction à l'hydruure de tributylétain d'un azoture en amine primaire, lors de l'avant dernière étape de la synthèse totale de la Pamamycin 621 A (*Schéma I-9*).³ L'utilisation de l'hydruure de tributylétain pour la réduction de l'azoture en amine, en fin de synthèse, et sur un substrat multifonctionnalisé et sensible comme celui-ci, est une première en la matière, et témoigne de la grande efficacité et chimiosélectivité de ces réactifs stannylés. Il est intéressant de noter que les auteurs n'ont pas ajouté d'initiateurs dans la réaction radicalaire, mais ont simplement chauffé le très large excès d'hydruure de tributylétain (0.5 ml (1.86 mmol), pour 13 μ mol d'azide, soit 143 équivalents !) dans le toluène.

³ Ren, G.-B.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5638.

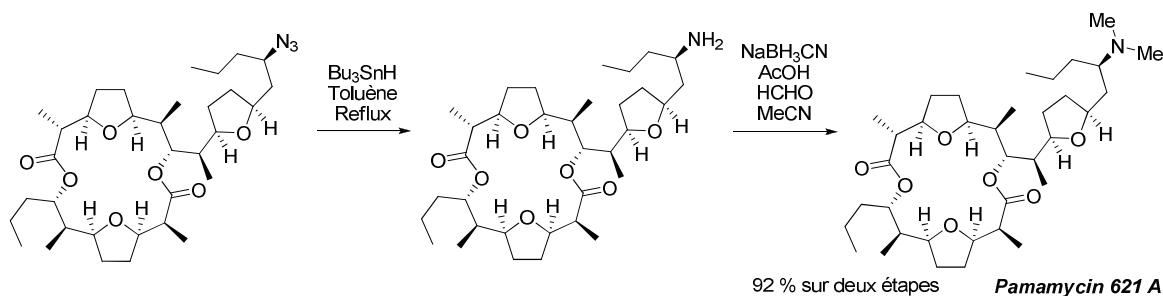


Schéma I-9 – Réduction d'azoture en amine primaire par Bu_3SnH .

Il est plus classique d'effectuer des réductions d'azoture en amine sans utiliser un tel excès de composé stannylé : un simple ajout d'un initiateur, comme l'AIBN, permet d'utiliser l'hydru de tributylétain dans des proportions correctes (de l'ordre de quelques équivalents).^{4a} Pour améliorer la procédure, l'équipe de Fu au MIT a utilisé une version catalytique en Bu_3SnH , originellement développé par Kuivila, utilisant des alcools et des silanes, permettant de régénérer l'espèce radicalaire Bu_3Sn^{\bullet} nécessaire à la propagation de la chaîne.^{4b,4c}

Encore plus récemment, Kim a décrit une intéressante nouvelle synthèse d'indoles 2,3-disubstitués, utilisant comme composé de départ des benzotriazoles, et passant par des radicaux cétyles *O*-stannylés (**Schéma I-10**).⁵

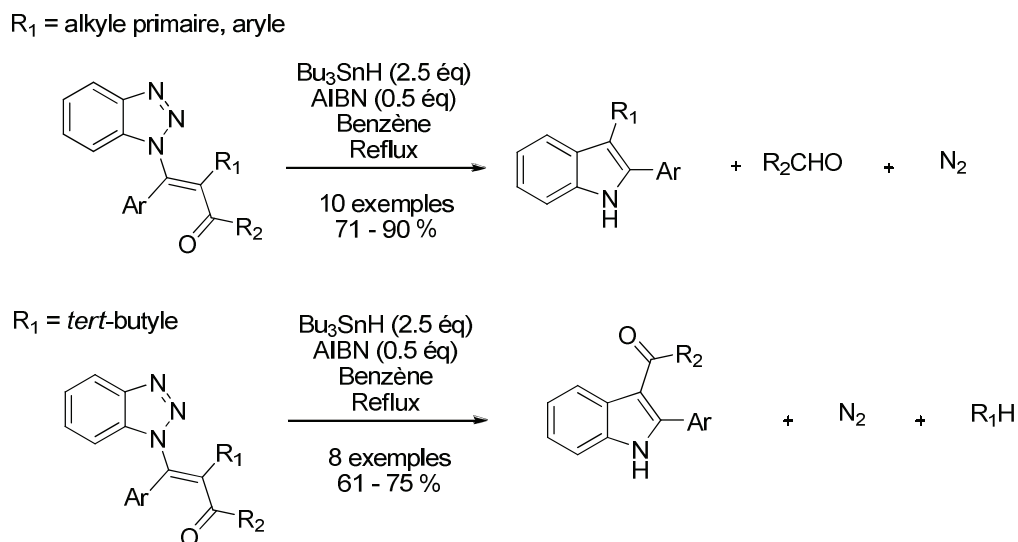


Schéma I-10 – Synthèse d'indoles via des radicaux cétyles *O*-stannylés.

⁴ (a) Samano, M. C.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6293. (b) Grady, G. L.; Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2014. (c) Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2796.

⁵ Kim, T.; Kim, K. *Tetrahedron* **2010**, 51, 868.

2. Utilisation des esters thiohydroxamiques, ou esters de Barton

Cette réaction a été mise au point par le groupe de Barton, en début des années 1980.⁶ Elle utilise des esters thiohydroxamiques, formé par réaction entre un chlorure d'acyle et le sel de sodium de la *N*-hydroxypyridine-2-thione.⁷

L'ester thiohydroxamique formé est généralement généré *in-situ*, car il est très sensible à la lumière. En effet, il est possible d'initier les réactions radicalaires ici de manière très douce, par simple action de la lumière visible, formant ainsi un radical RCO_2^\bullet (**Schéma I-11**).

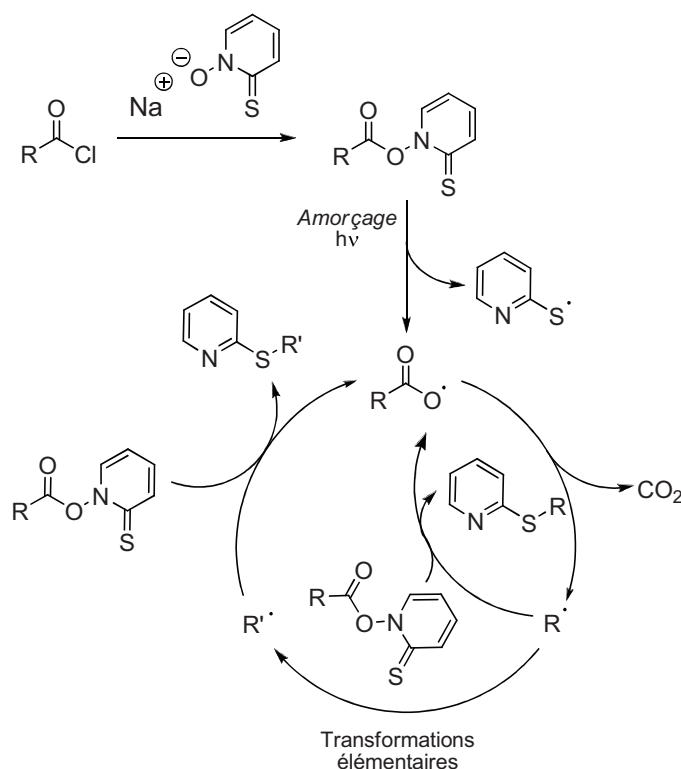


Schéma I-11 – Méthode des esters thiohydroxamiques.

Après décarboxylation, le radical R^\bullet est formé, et comme dans le cas de la méthode utilisant des hydrures d'étain, le radical peut soit réagir avec une molécule d'ester

⁶ (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901. (c) Barton, D. H. R. *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge, **1993**, p91.

⁷ Pour une revue sur les applications des esters de Barton, voir : Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563.

thiohydroxamique de départ, soit effectuer certaines transformations élémentaires, et fournir alors un nouveau radical R'' , qui va finalement réagir avec un ester de Barton.

La force motrice de cette réaction est l'aromatisation du noyau pyridinyle, qui a lieu après la rupture homolytique de la liaison N – O relativement fragile (de l'ordre de 250 kJ/mol). La discussion faite précédemment dans le cas de l'utilisation d'hydrures d'étain sur la compétition entre les deux voies d'évolution possible du radical R' reste identique ici : R' peut soit se transformer en R'' , soit réagir avec un ester de Barton pour donner un produit de réarrangement décarboxylé. Le contrôle des vitesses de réactions et de la concentration en ester thiohydroxamique permettra de favoriser l'une ou l'autre de ces voies.

Cette méthode a pu être utilisée par exemple en 2002, par l'équipe de Theodorakis, dans la synthèse de la (-)-Ilimaquinone (**Schéma I-12**).⁸ L'utilisation de benzoquinone en excès permet d'oxyder la dihydroquinone intermédiaire obtenue dans la décarboxylation radicalaire.

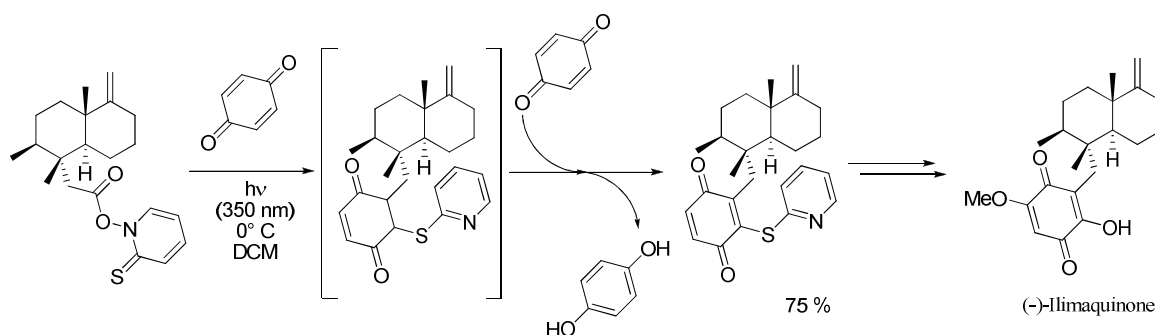


Schéma I-12 – Synthèse de la (-)-Ilimaquinone via une décarboxylation radicalaire de Barton.

Shuto et *al.* ont employé la version réductrice de cette décarboxylation, pour atteindre des structures de types cyclopropane *cis*-disubstitué, motif présent dans des composés antidopaminergiques (**Schéma I-13**).⁹ L'amorçage a été effectué au triéthylborane, à température ambiante, en présence soit de Bu_3SnH , soit de TTMSS. La meilleure sélectivité en faveur de la formation du composé *cis* lors de l'utilisation de TTMSS s'explique par le plus fort encombrement de ce dernier, qui favorise alors l'approche de l'hydrogène du côté opposé au groupement *O*-silylé.

⁸ Ling, T.; Poupon, E.; Ruenden, E. J.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 819.

⁹ Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9255.

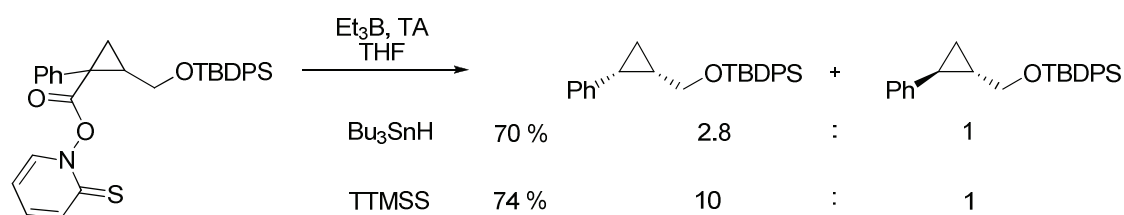


Schéma I-13 – Application de la décarboxylation réductrice de Barton.

Une application de la décarboxylation des esters de Barton consiste en la formation d'alcools, *via* la formation de peroxydes.¹⁰ En 2006, la synthèse totale de la (+/-)-clavubicyclone a ainsi pu être effectuée en utilisant ces esters de Barton (**Schéma I-14**).¹¹

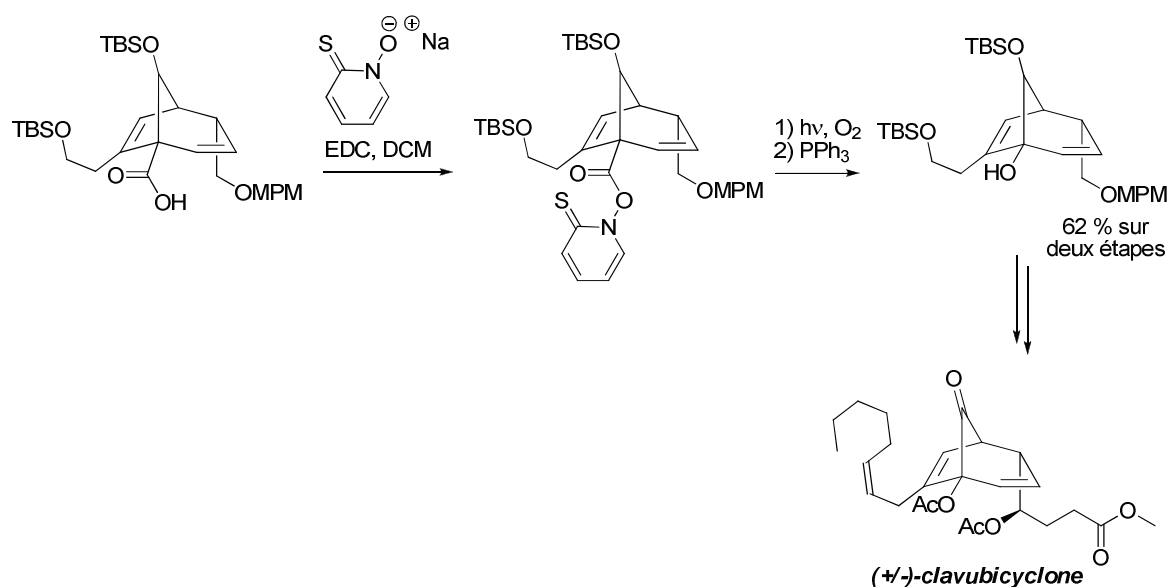


Schéma I-14 – Synthèse de la (+/-)-clavubicyclone.

¹⁰ (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 242. (b) Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1989**, 45, 2615.

¹¹ Ito, H.; Takeguchi, S.; Kawagishi, T.; Iguchi, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4883.

3. Réactions par transfert d'atome ou de groupe

Cette méthode (connue sous le nom de réaction de Kharasch dans le cas de transfert d'atomes),¹² se caractérise par le transfert d'un atome ou groupe d'atomes directement du réactif au produit final. Elle comprend par ailleurs le vaste domaine de la chimie radicalaire des xanthates qui sera détaillé dans le chapitre suivant.

Les réactifs les plus couramment utilisés sont les dérivés halogénés, et plus particulièrement, les iodés et bromés, plus réactifs que les chlorés (221 et 284 kJ/mol pour les énergies des liaisons C – I et C – Br respectivement, contre 334 kJ/mol pour C – Cl). Le mécanisme général de cette réaction est détaillé sur le *schéma I-15*.

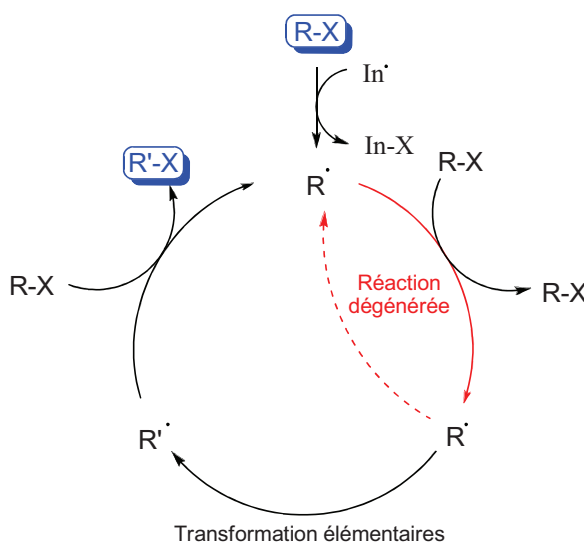


Schéma I-15 – Réaction radicalaire par transfert d'atome ou de groupe.

Ce schéma semble plus simple que les deux précédents, car il n'existe pas ici de réactions compétitives à la transformation de $\text{R}\cdot$ en $\text{R''}\cdot$. Au contraire, il n'existe ici qu'une réaction dégénérée, non-visible à l'échelle macroscopique, qui va être favorable au bon déroulement de la réaction, car **c'est grâce à cette dernière que la durée de vie du radical dans le milieu va s'en trouver augmentée.**

¹² (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, 102, 128. (b) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1055. (c) Kharasch, M. S.; Freiman, M.; Urry, W. H. *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 570.

Cela signifie en fait que le radical R^\bullet formé n'a pas d'autres possibilités que d'effectuer les transformations attendues, pour fournir R'' . Ce dernier réagira finalement avec une nouvelle molécule de $R-X$ de départ, pour régénérer R^\bullet et aboutir au produit attendu $R'-X$.

Conclusion

La chimie radicalaire a eu un développement assez difficile, depuis ses débuts en 1900, car les radicaux ont pendant longtemps souffert d'une mauvaise réputation : les chimistes organiciens voyaient en eux des espèces trop réactives, et donc incontrôlables. Aujourd'hui, elle apporte tout un éventail de nouvelles réactions d'une grande importance, notamment dans la création de nouvelles liaisons carbone – carbone, qui est une des problématiques principales du chimiste de synthèse, et son grand avantage est d'être compatible avec un très grand nombre de fonctions classiques.

Il n'existe pas dans les réactions radicalaires de dualité entre contrôle de charge ou contrôle orbitales, ce qui peut simplifier leur compréhension, car tout s'explique alors au travers des interactions d'orbitales frontières.

Cela dit, comme pour toute réaction, certains inconvénients existent, et comme il a été souligné précédemment, les méthodes de réaction radicalaire par propagation de chaîne utilisant les hydrures d'étain ou les esters de Barton sont toutes dans leurs étapes de propagation, en concurrence avec une réaction parasite (réduction prématurée dans le premier cas, recombinaison avec le groupement thiopyridyle dans le second).

La méthode par transfert d'atome ou de groupe ne présente pas cet inconvénient, mais il est cependant nécessaire qu'une liaison relativement fragile soit présente sur le substrat afin de pouvoir générer le radical de manière efficace, ce qui peut être un handicap.

Nous verrons dans le prochain chapitre, exclusivement consacré à la chimie radicalaire des xanthates, qu'elle représente une alternative à l'ensemble de ces processus, et permet de réaliser des transformations réputées difficiles en chimie radicalaire.

CHAPITRE 2

INTRODUCTION A LA CHIMIE RADICALAIRE DES XANTHATES

Introduction

En nomenclature systématique, la fonction xanthate (**Schéma II-1**) est appelée dithiocarbonate. Leur nom leur provient de la couleur jaune (ξανθος - prononcez "xanthos"- en grec) des sels métalliques. Ils ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822¹³, mais leur potentiel chimique a été pendant longtemps très peu exploité.

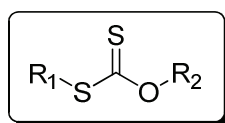


Schéma II-1 – La fonction xanthate.

La réaction ionique la plus connue qui met en jeu cette fonction est la *syn*-élimination de Chugaev (**Schéma II-2**).¹⁴ Son utilisation est relativement peu courante, alors que leur réactivité en chimie radicalaire a été beaucoup plus étudiée, comme par exemple avec la réaction de Barton-McCombie.

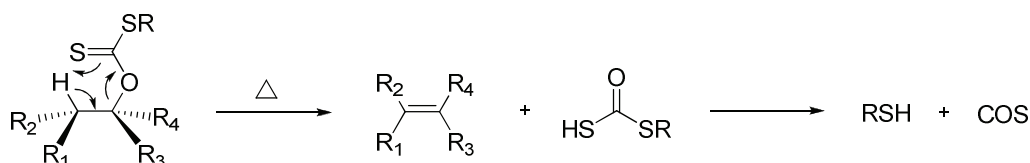


Schéma II-2 – *Syn*-élimination de Chugaev.

¹³ (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 36, 1.

¹⁴ (a) Chugaev, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332. (b) Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.

I. La réaction de Barton-McCombie

Cette réaction, décrite il y a plus de 30 ans, est une méthode efficace de désoxygénation sélective et efficace, d'alcools secondaires principalement (*Schéma II-3*).¹⁵

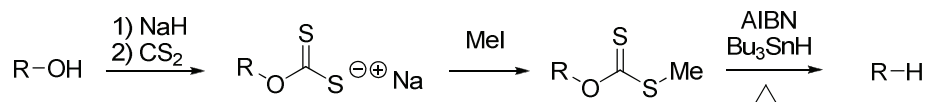


Schéma II-3 – Principe de la désoxygénation de Barton-McCombie.

L'alcool est aisément transformé en sel de xanthate par addition du disulfure de carbone sur l'alcoolate, qui est ensuite méthylé par l'iodométhane. L'utilisation du couple classique Bu_3SnH / AIBN permet de générer un radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, qui va permettre la propagation d'une réaction radicalaire en chaîne (*Schéma II-4*).

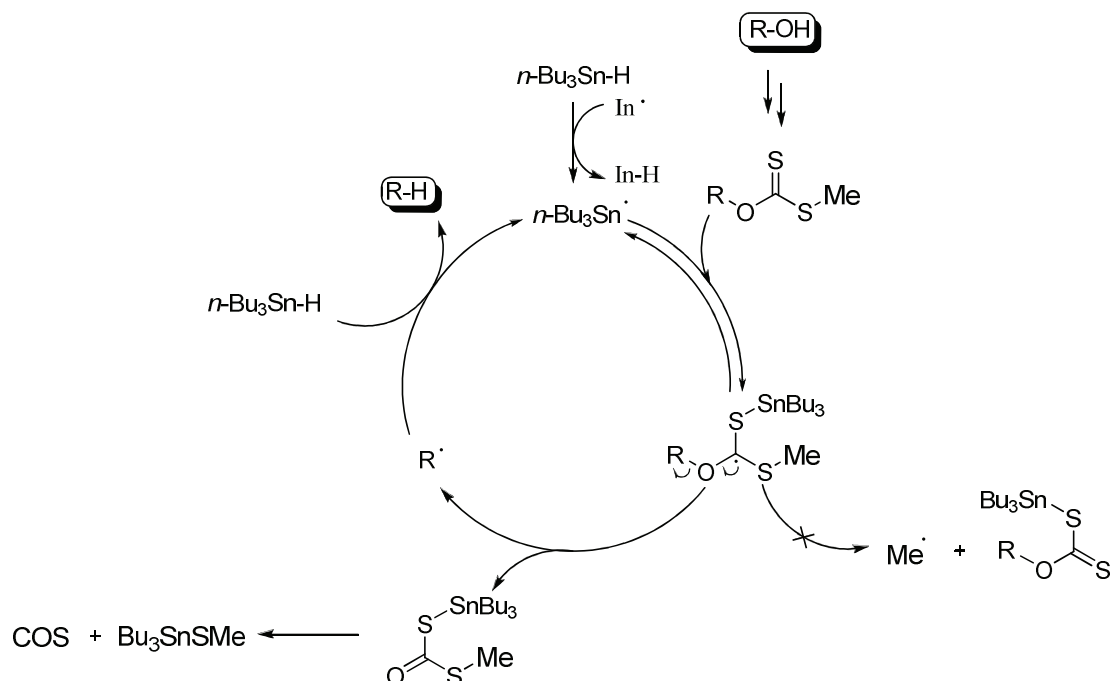


Schéma II-4 – Mécanisme de la réaction de Barton-McCombie.

¹⁵ Barton, D. H. R.; McCombie, S. J. *Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1975**, 1574.

Le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ généré lors de la phase d'initiation va donc s'additionner sur le soufre du thiocarbonyle, très radicophile. Le nouveau radical formé peut alors fragmenter de trois manières distinctes :

- Selon la liaison S – Sn, ce qui régénère les composés de départ.
- Selon la liaison S – Me, ce qui fournirait un radical Me^\bullet . Ce dernier est très haut en énergie, encore plus qu'un radical primaire (cf Chap.I paragraphe 1.B)
- Selon la liaison O – R, ce qui pourra générer un radical secondaire (si l'alcool R-OH était secondaire) bien plus stable que le radical méthyle.

C'est donc cette dernière voie d'évolution que le radical va emprunter, pour conduire à la formation du radical R^\bullet . La réduction de ce dernier effectué grâce à l'hydruure de tributylétain permet de générer le produit de désoxygénation, et un nouveau radical stannylé qui propagera la chaîne.

En 2009, la synthèse totale de la Calystegine A_3 a été effectuée à partir du glucose,¹⁶ en utilisant cette procédure de désoxygénation de Barton-McCombie, et laissant les autres fonctions oxygénées intactes (**Schéma II-5**).

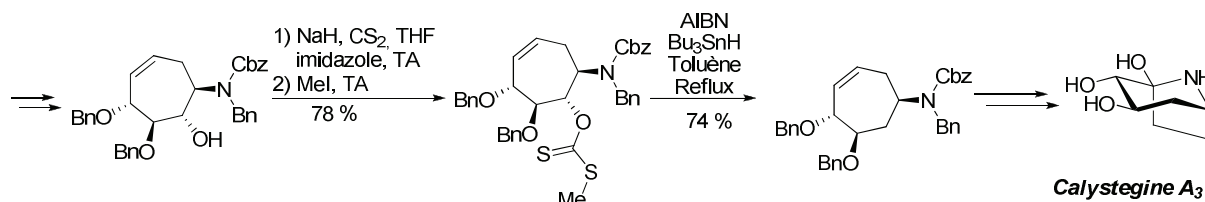


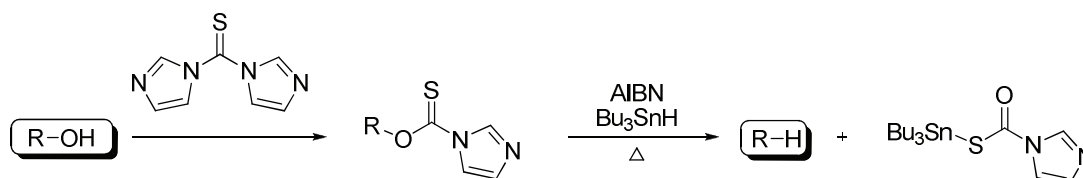
Schéma II-5 – Application de la désoxygénation de Barton-McCombie à la synthèse de la Calystegine A_3 .

Le mécanisme détaillé ci-dessus explique pourquoi ces conditions sont presque exclusivement réservées à la désoxygénation d'alcools secondaires : dans le cas d'un alcool primaire, la formation d'un radical primaire haut en énergie est relativement difficile, ce qui aura pour conséquence de rendre la fragmentation du radical du côté de la liaison S – Me plus compétitive. Un xanthate tertiaire, quant à lui, est souvent soumis à

¹⁶ Monrad, R. N.; Pippier, C. B.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3387.

des éliminations de Chugaev dans les conditions réactionnelles utilisées. Pour rendre ce concept plus général, des variantes de la désoxygénation de Barton-McCombie ont été développées, afin de pouvoir réduire les alcools primaires¹⁷ et tertiaires,¹⁸ en utilisant des thiocarbonylimidazolidines dans le premier cas, et des oxalyles mixtes d'ester thiohydroxamiques dans le second, à la place des xanthates (*Schéma II-6*).

Alcool primaire



Alcool tertiaire

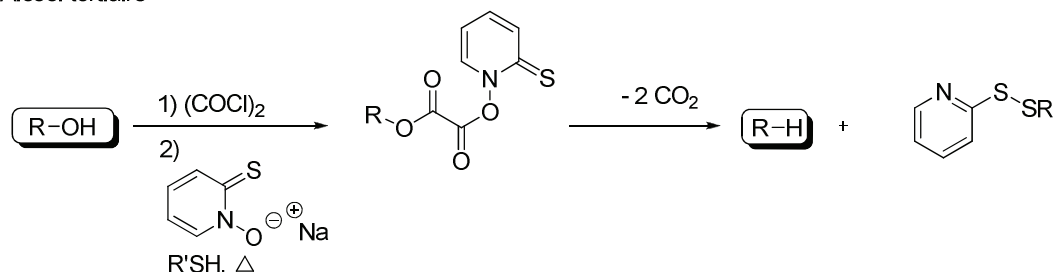


Schéma II-6 – Variante de la désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools primaires et tertiaires.

II. Les origines de la chimie radicalaire par transfert du groupement xanthates

A. De la discussion d'un mécanisme, à la découverte d'une nouvelle réactivité.

La désoxygénation de Barton-McCombie se base sur la réaction des *O*-alkyl *S*-methyl xanthates, avec des alkyles préférentiellement secondaires. En 1984, près de 10 ans après

¹⁷ Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.

¹⁸ (a) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1603.

la première publication de Barton et McCombie, Barker et Beckwith ont proposé un mécanisme alternatif à celui proposé initialement¹⁹. Ce nouveau mécanisme se base sur une série d'expériences spectroscopiques ayant montré l'existence d'un radical de type alkoxythiocarbonyle (*Schéma II-7*). Celui-ci proviendrait alors selon eux de l'attaque du radical stannylé sur le soufre du sulfure, et non le soufre du thiocarbonyle.

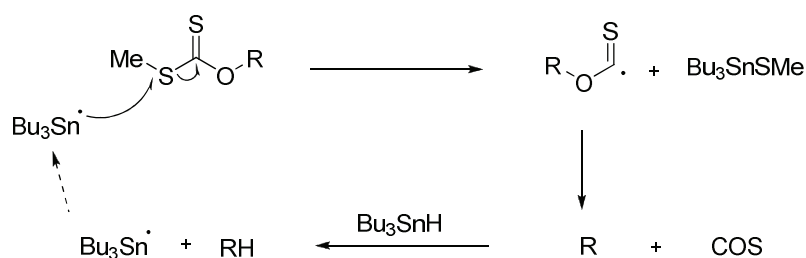


Schéma II-7 – Mécanisme proposé par Barker et Beckwith en 1984 pour la désoxygénation de Barton-McCombie.

Cette nouvelle étude a mené l'équipe de Barton à effectuer de nouvelles expériences pour valider l'un ou l'autre de ces mécanismes. Pour cela, deux xanthates dérivés de cholestane ont été synthétisés, un *S*-méthyl et un *S*-*iso*-propyl xanthate, et mis en réaction avec un seul équivalent d'hydruure de tributylétain. Si le mécanisme de Barker et Beckwith était correct, alors le *S*-*iso*-propyl xanthate devrait réagir bien moins vite que le *S*-méthyl. Mais si l'attaque du radical se faisait bien sur le thiocarbonyle comme l'avait supposé Barton en 1975, alors les cinétiques de ces deux xanthates devraient être relativement proches.²⁰

A leur grande surprise, aucune de ces deux possibilités envisagées ne s'est réalisée. Et si contre toute attente le xanthate le plus encombré a réagi plus vite que son concurrent, il n'a pas permis non plus d'aboutir à la désoxygénation du réactif de départ pour fournir le cholestane. Les produits majoritairement formés étaient le xanthate *S*-stannylé et du propane (*Schéma II-8*).

¹⁹ Barker, P. J.; Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 683.

²⁰ Barton, H. D. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329.

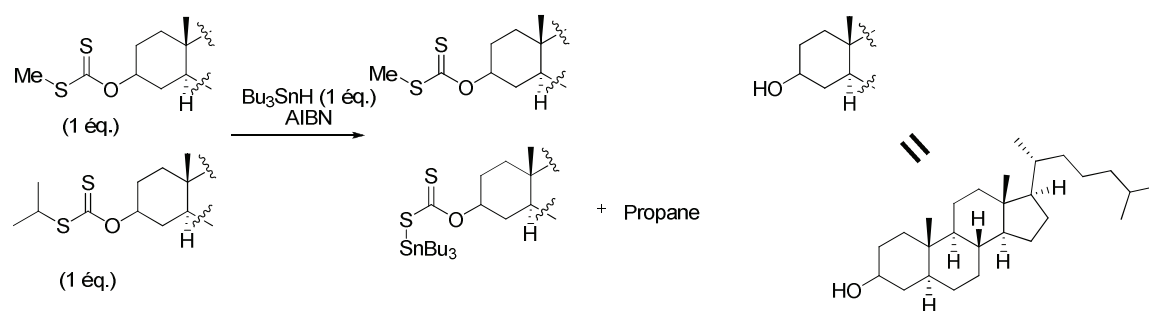


Schéma II-8 – Résultats de l'expérience de compétition.

Ces résultats ont finalement permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ s'additionne bien sur le thiocarbonyle, et non sur le soufre du sulfure.
- Cette addition est rapide et réversible, chose qui n'avait alors pas été envisagée auparavant.
- Par ailleurs, la fragmentation de ce radical intermédiaire formé s'effectue préférentiellement du côté de la liaison C – S plutôt que vers la liaison C – O, pour des radicaux obtenus de stabilité équivalente (radicaux tous deux secondaires dans notre cas).

Le mécanisme de Barton et McCombie s'était donc bien avéré correct, et une nouvelle facette de la chimie radicalaire venait de s'ouvrir par la même occasion.

B. Vers un contrôle du comportement des radicaux

En changeant le radical stannylé de départ par un radical carboné, ces constatations expérimentales deviennent encore plus intéressantes (**Schéma II-9**).

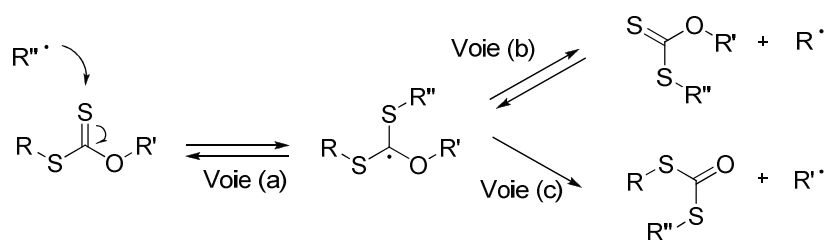


Schéma II-9 – Voies d'évolutions d'un radical carboné additionné sur un xanthate.

Une fois le radical R''' additionné, le radical tertiaire obtenu a trois voies d'évolution possibles. Une fragmentation selon la liaison $S - R''$ régénérerait les réactifs de départ (voie (a)). La voie (b) correspond à une fragmentation selon la liaison $S - R$, ce qui libérerait alors le radical R' . La voie (c) aboutirait à la formation du radical R'' , par le biais d'une rupture de la liaison $O - R'$. Cette dernière, contrairement aux autres, est irréversible, car le carbonyle n'est, lui, pas une fonction radicophile.

Ainsi, en jouant sur la stabilité des différents radicaux R' , R'' , et R''' , il devient alors possible de favoriser l'une ou l'autre de ces voies. Par exemple, si le radical le plus stable est R'' , ceci permet alors la transformation des xanthates ($R-OC(=S)SMe$) en S,S' -dithiocarbonates ($R-SC(=O)SMe$), grâce à une réaction radicalaire par propagation de chaîne (**Schéma II-10**).²¹

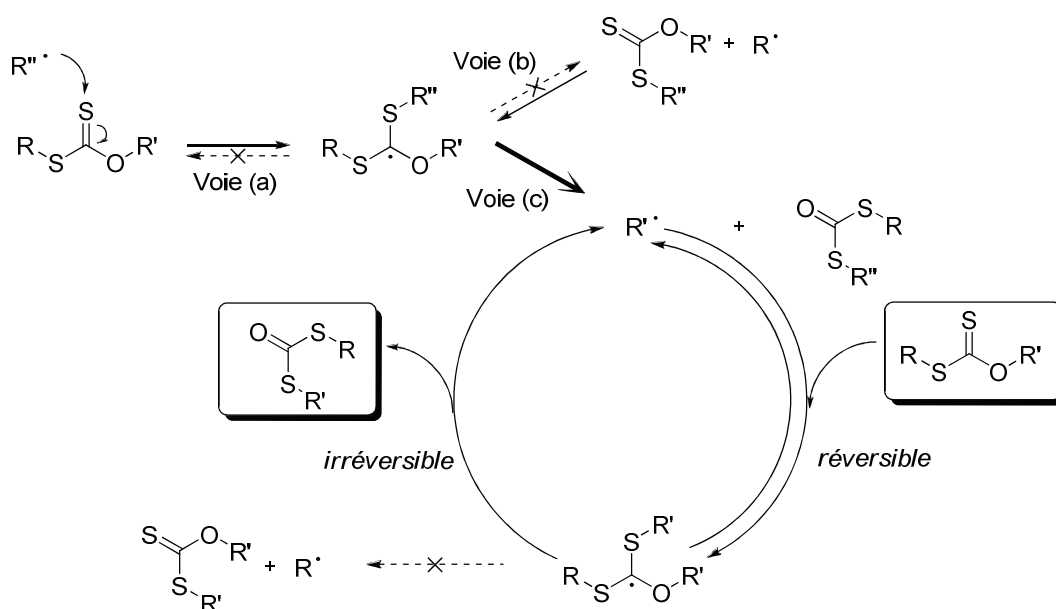


Schéma II-10 – Réaction en chaîne obtenue si R'' est le radical le plus stable.

Cette méthode s'est avérée efficace pour ce type de réarrangement, et peut ainsi présenter une alternative à la conversion d'un alcool en thiol si les méthodes ioniques classiques s'avéraient inefficaces. Dans un solvant donneur d'hydrogène, comme l'isopropanol, le radical R'' peut également être réduit avant la formation irréversible du composé carbonylé. Ceci représente alors une nouvelle variante de la désoxygénation des alcools de Barton-McCombie, qui a l'avantage de ne pas utiliser d'étain (**Schéma II-11**).⁷

²¹ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9435.

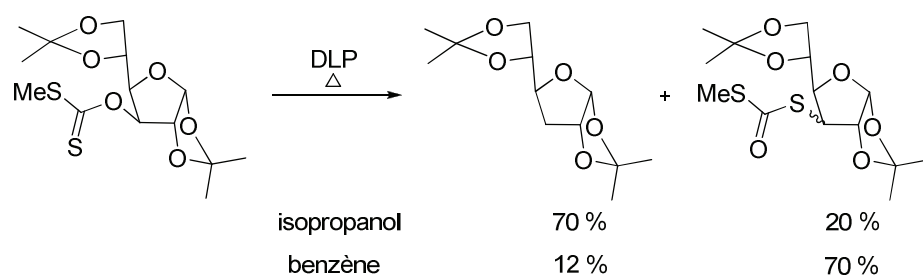


Schéma II-11 – Exemple d’exploitation de la voie (c) du schéma II-9.

III. La chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate

A. Mécanisme

La dernière voie à explorer est celle où le radical le plus stable est celui de la voie (b) du *schéma II-9*. C’est celle qui nous concerne directement, et elle constitue les bases de la chimie radicalaire par transfert de xanthates développée au laboratoire. Le mécanisme est détaillé dans le *schéma II-12*.

Le radical formé après initiation est donc le radical R^{\bullet} , car plus stable que R''^{\bullet} et R'''^{\bullet} (expérimentalement, les xanthates sont généralement des *O*-éthyl-xanthates, R''^{\bullet} est donc un radical éthyle primaire ; l’amorce R'''^{\bullet} est quant à elle souvent un radical undécyle issu du DLP, également primaire).

Si R^{\bullet} s’additionne sur un xanthate de départ (voie en rouge sur le schéma), il ne peut que fragmenter en régénérant R^{\bullet} et ce même xanthate, à cause de la symétrie du radical intermédiaire **A**, et surtout à cause du radical R''^{\bullet} qui serait alors trop haut en énergie. **Cette réaction est donc dégénérée**, elle permet d’allonger virtuellement la durée de vie du radical R^{\bullet} , en le stockant sous une forme bien moins réactive, le radical **A**.

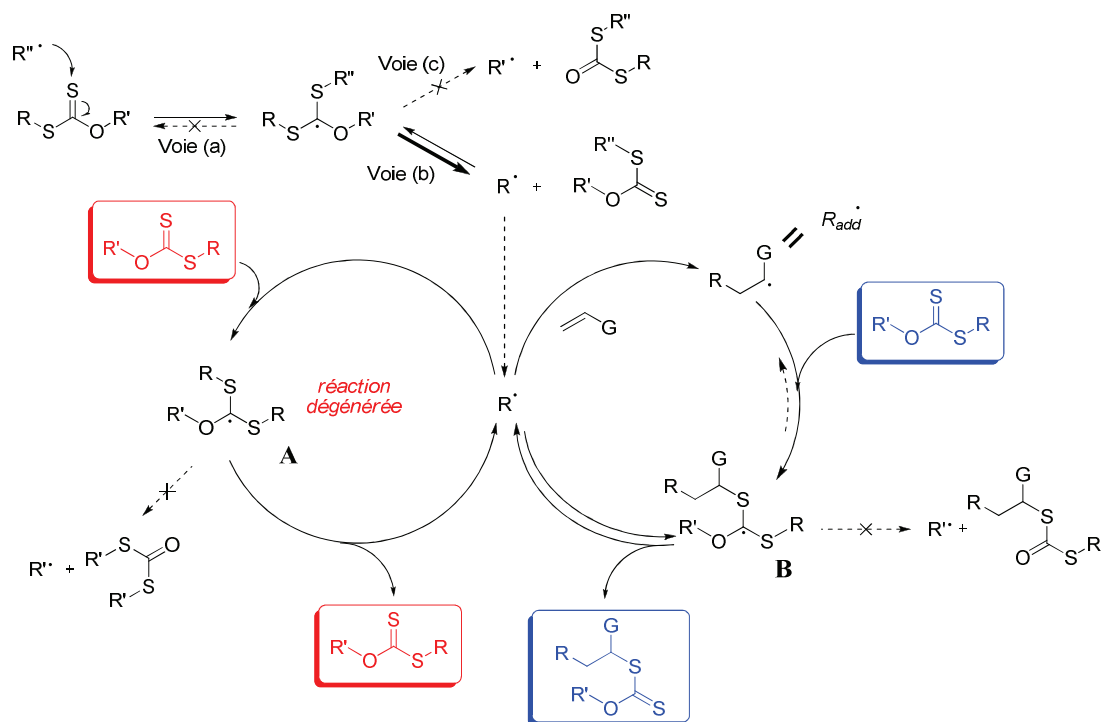


Schéma II-12 – Mécanisme générale des réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthates.

Ce radical peut donc finalement s'additionner de manière généralement irréversible sur une oléfine présente dans le milieu, pour donner le radical adduit R_{add}^{\bullet} , qui doit être moins stable que R^{\bullet} pour que la chaîne se propage efficacement. En effet, l'addition sur une molécule de xanthate de départ fournit un nouveau radical tertiaire **B**, qui peut alors fragmenter pour fournir R^{\bullet} , R_{add}^{\bullet} , ou R''^{\bullet} . Comme précédemment, la formation de ce dernier est très défavorisée, et R^{\bullet} étant plus stable que R_{add}^{\bullet} , la fragmentation se fera alors vers la régénération de celui-ci, qui propage alors bien la chaîne.

Aujourd'hui, le laboratoire développe ces réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthate, car cette réaction est « très prometteuse », pour plusieurs raisons :

- A une époque où l'écologie est au cœur des débats, tant politiques que scientifiques, des réactions radicalaires en chaînes, avec des quantités substoechiométriques d'initiateur, et qui n'utilisent pas de métaux lourds et toxiques s'intègrent parfaitement dans le concept de « chimie verte ».

- Les xanthates de départ sont aisément disponibles comme nous le montrerons juste après.
- Ils sont par ailleurs aussi réactifs que les composés iodés vis-à-vis de l'addition d'un radical, mais ils ont l'avantage d'être thermiquement plus stables.
- La réversibilité de l'addition du radical sur le thiocarbonyle du xanthate permet d'avoir une source de radicaux stockés sous la forme de radicaux tertiaires stabilisés peu réactifs (**A** et **B**). Cela permet alors de réguler la concentration des "radicaux actifs" dans le milieu, pour un meilleur contrôle de la réaction et une limitation des réactions parasites. C'est la raison pour laquelle il est possible d'effectuer des additions radicalaires en milieu très concentré, et en utilisant des oléfines non activées.
- L'absence de réaction de compétition et la dégénérescence du système permet d'effectuer des réactions radicalaires réputées difficiles, voire impossible par d'autres méthodes.
- Le produit obtenu est à nouveau un xanthate, qui peut alors être engagé dans une nouvelle étape soit radicalaire, soit ionique. L'hydrolyse des xanthates peuvent ainsi fournir des thiols variés, et donner un accès à la vaste chimie du soufre.
- D'un point de vue pratique, la réaction est par ailleurs très simple à mettre en œuvre, puisqu'il suffit de porter au reflux d'un solvant le mélange des réactifs, et d'ajouter l'amorce radicalaire adéquate par petites fractions et à intervalles de temps réguliers. Le suivi de la réaction par CCM est lui aussi facile, puisque les xanthates absorbent fortement les rayonnements UV à 254 nm.

B. Préparation des xanthates.

Comme il a déjà été dit au paragraphe A, un substituant éthyle est généralement introduit sur l'oxygène pour empêcher une fragmentation de la liaison C – O. Ce groupement a été choisi pour des raisons purement pratiques (le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique étant commercial et bon marché), mais il peut être remplacé par n'importe quel groupement primaire, ou aryle, tant qu'il n'interfère pas dans le processus radicalaire.

Cinq principales méthodes de synthèse des xanthates existent (*Schéma II-13*):

- (a) La substitution par le sel de potassium de l'acide xanthique d'un groupe partant. Cette méthode fournit aisément des xanthates primaires ou secondaires, mais n'est pas adaptée aux xanthates tertiaires.
- (b) L'addition nucléophile d'un carbanion sur le *bis*-xanthate.²²
- (c) La réaction radicalaire d'un composé de type diazo sur le *bis*-xanthate. Cette méthode permet de fournir des xanthates tertiaires, mais reste limitée par la variété de composés diazo disponibles.
- (d) L'addition 1,4 du *O*-éthyl xanthate de potassium sur un accepteur de Michael. Cette voie permettrait un accès à de nombreux xanthates tertiaires, mais implique l'utilisation obligatoire de milieux acides pour éviter la réaction de rétro-Michael limite les substrats compatibles.
- (e) Enfin finalement, la méthode la plus générale pour former des xanthates divers est l'addition d'un xanthate sur une oléfine, selon le principe de transfert de groupe évoqué précédemment.

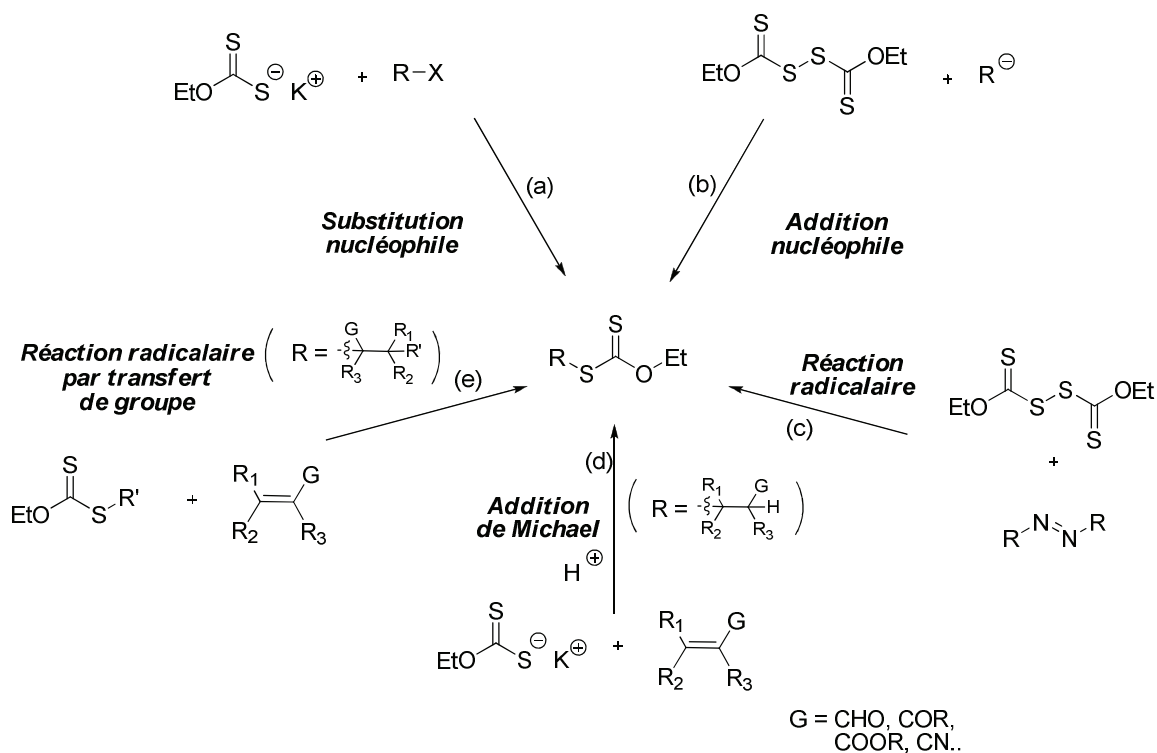


Schéma II-13 – Principales voies d'accès aux xanthates.

²² Le *bis*-xanthate de formule $(\text{ROC}(\text{S})\text{S})_2$ est la forme dimérique du groupement xanthate, obtenu par oxydation du sel de potassium de l'acide xanthique par un oxydant doux comme l'iode). Barany, G.; Schroll, A. L.; Mott, A. W.; Halsrud, D. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4750.

C. Illustration du potentiel synthétique des xanthates

Un des intérêts majeurs de la chimie radicalaire des xanthates réside dans la grande variété de radicaux auxquels elle donne accès, et dans le large choix d'accepteurs de radicaux, même non activés, qui peuvent être utilisés.²³ Certains exemples parmi les plus significatifs vont être présentés dans cette partie, afin d'illustrer les différentes possibilités offertes par la chimie radicalaire des xanthates

1. Additions radicalaires

Une grande variété de xanthates peut être utilisée, et la possibilité de générer alors des radicaux habituellement difficiles d'accès ou peu réactifs confère à cette méthode toute sa puissance (*Schéma II-14*).

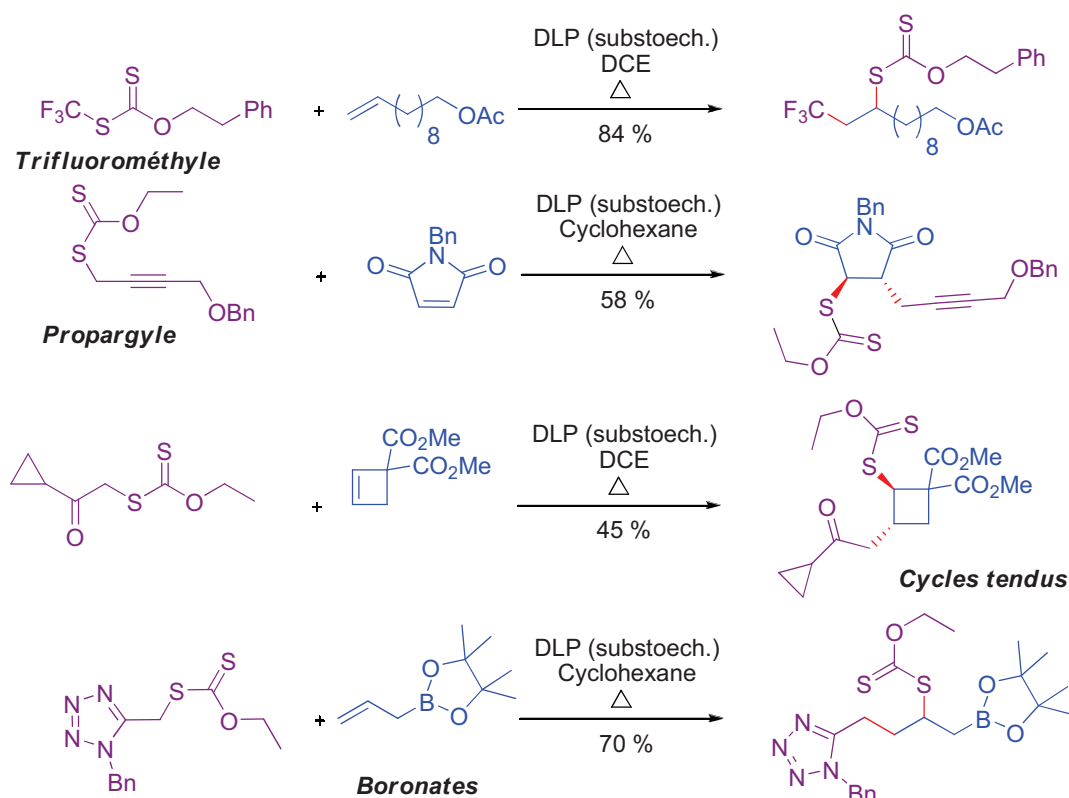


Schéma II-14 – Exemples d'additions de radicaux difficiles à générer sur des oléfines originales.

²³ (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 201. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002.

Des radicaux de type trifluorométhyle²⁴ par exemple, ou encore propargylique²⁵ peuvent ainsi être aisément formés, et l'addition peut également intervenir sur des oléfines non-activées, et tolère un très grand nombre de fonctionnalités. Des additions sur des oléfines non activées, tendues,²⁶ comportant un boronate,²⁷ et bien d'autres peuvent ainsi être réalisées.

D'un point de vue synthétique, il devient alors très facile de créer par exemple toute une variété d'amines primaires, grâce à l'utilisation de xanthate de *N*-méthyl-phthalimide,²⁸ ou de former en une seule étape une molécule complexe poly-fonctionnalisée (**Schéma II-15**).²⁹

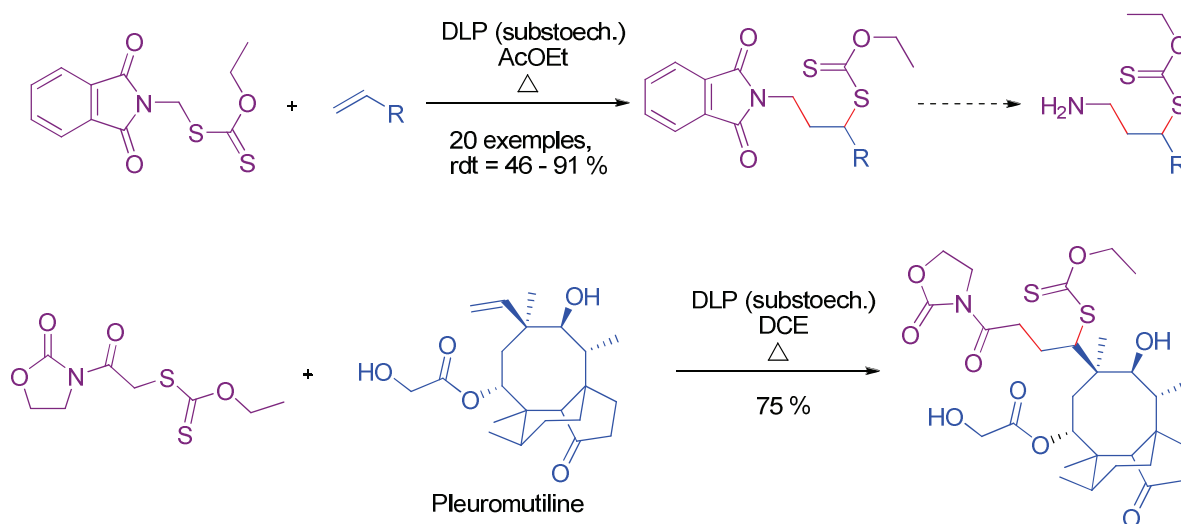


Schéma II-15 – Potentiel synthétique des xanthates.

Il est intéressant de constater que l'addition radicalaire du xanthate sur la pleuromutiline (dernier exemple du **schéma II-15**) s'effectue en l'absence de tout groupement protecteur, ce qui est remarquable au vue de toutes les différentes fonctions présentes sur le produit final.

²⁴ Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.

²⁵ (a) Denieul, M. -P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495. (b) Boivin, J.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 113, 5874.

²⁶ Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9815.

²⁷ Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 2618.

²⁸ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3297.

²⁹ Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.

2. Cyclisations

Deux types de cyclisation sont à distinguer, les cyclisations sur des oléfines, et des cyclisations sur noyaux aromatiques. Le premier cas est une version intramoléculaire des additions radicalaires dont nous avons parlé juste au-dessus. Elle a permis d'accéder à des cycles de tailles peu classiques, comme des cycles à quatre,³⁰ sept,³¹ ou huit chaînons (*Schéma II-16*).³²

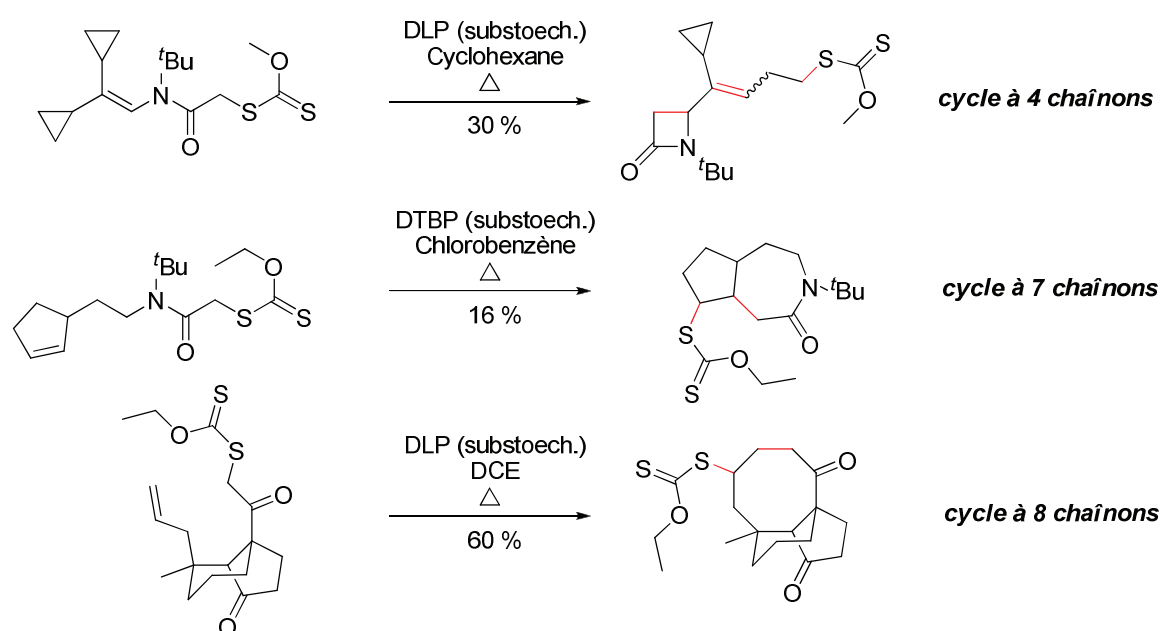


Schéma II-16 – Cyclisations originales.

La cyclisation sur un noyau aromatique est une des possibilités de réactivité intéressante de la chimie des xanthates. Elle sort cependant du cadre des réactions radicalaires en chaînes par transfert de xanthates. Une quantité stœchiométrique de peroxyde est ici nécessaire, afin de créer le radical, puis d'oxyder le radical intermédiaire, obtenu après cyclisation sur l'aromatique, en carbocation (*Schéma II-17*).

³⁰ Saunier, J. B. *Thèse de doctorat* **1996**, Ecole Polytechnique.

³¹ Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1719.

³² Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 325.

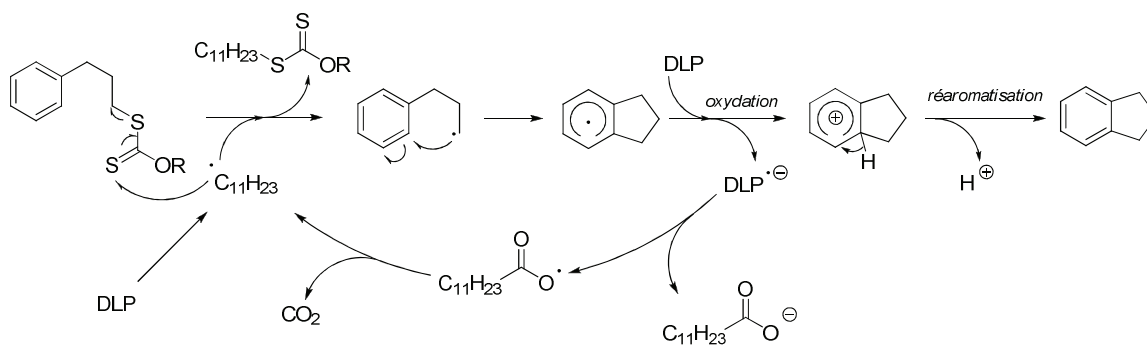


Schéma II-17 – Mécanisme de la cyclisation sur aromatique.

Ceci a permis d'étendre la chimie des xanthates à la construction de structures variées, comme des indolines³³, des tétralones³⁴, ou des benzazépinones (**Schéma II-18**).³⁵

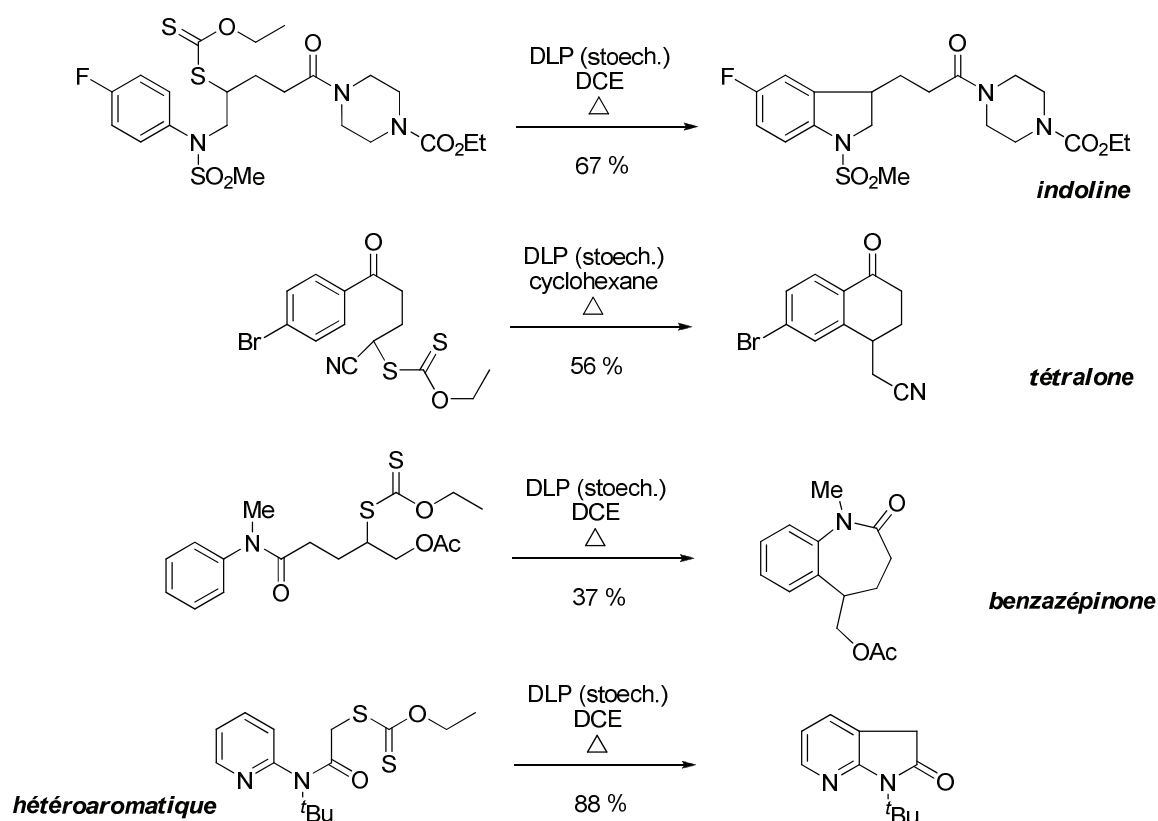


Schéma II-18 – Exemple de cyclisations radicalaires sur des noyaux aromatiques.

³³ Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

³⁴ Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759.

³⁵ Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 731.

3. Réactions de type addition/fragmentation

Lors de l'addition d'un xanthate sur une oléfine, le radical obtenu s'additionne sur le thiocarbonyle d'un autre xanthate pour transférer ce groupe et propager la chaîne, comme cela a été décrit au *schéma II-11*.

Cependant, il est possible de choisir l'oléfine à additionner de manière à ce que le radical nouvellement formé puisse effectuer une β -fragmentation, expulsant l'espèce radicalaire. Si cette dernière est suffisamment réactive, alors elle pourra propager la chaîne de réaction (directement ou indirectement après réarrangement) : c'est le cas des réactions d'allylation³⁶ ou de vinylation³⁷ radicalaire utilisant des allyl- ou vinyl- sulfones (*Schéma II-19, partie a*).

Dans le cas contraire, une quantité de peroxyde en quantité stœchiométrique est nécessaire pour effectuer la réaction. C'est notamment le cas d'oléfinations utilisant des alcools allyliques *O*-(6-halopyridyl) (*Schéma II-19, partie b*).³⁸ Le radical pyridyloxy éjecté ne peut, en effet, pas propager la chaîne, et est récupéré sous la forme de 2-fluoro-6-hydroxypyridine.

Cette seconde méthode d'oléfination est remarquablement efficace, permettant par exemple d'obtenir aisément une oléfine tétrasubstituée.

³⁶ Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2864.

³⁷ (a) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1943. (b) Li, Z.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6973.

³⁸ Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8898.

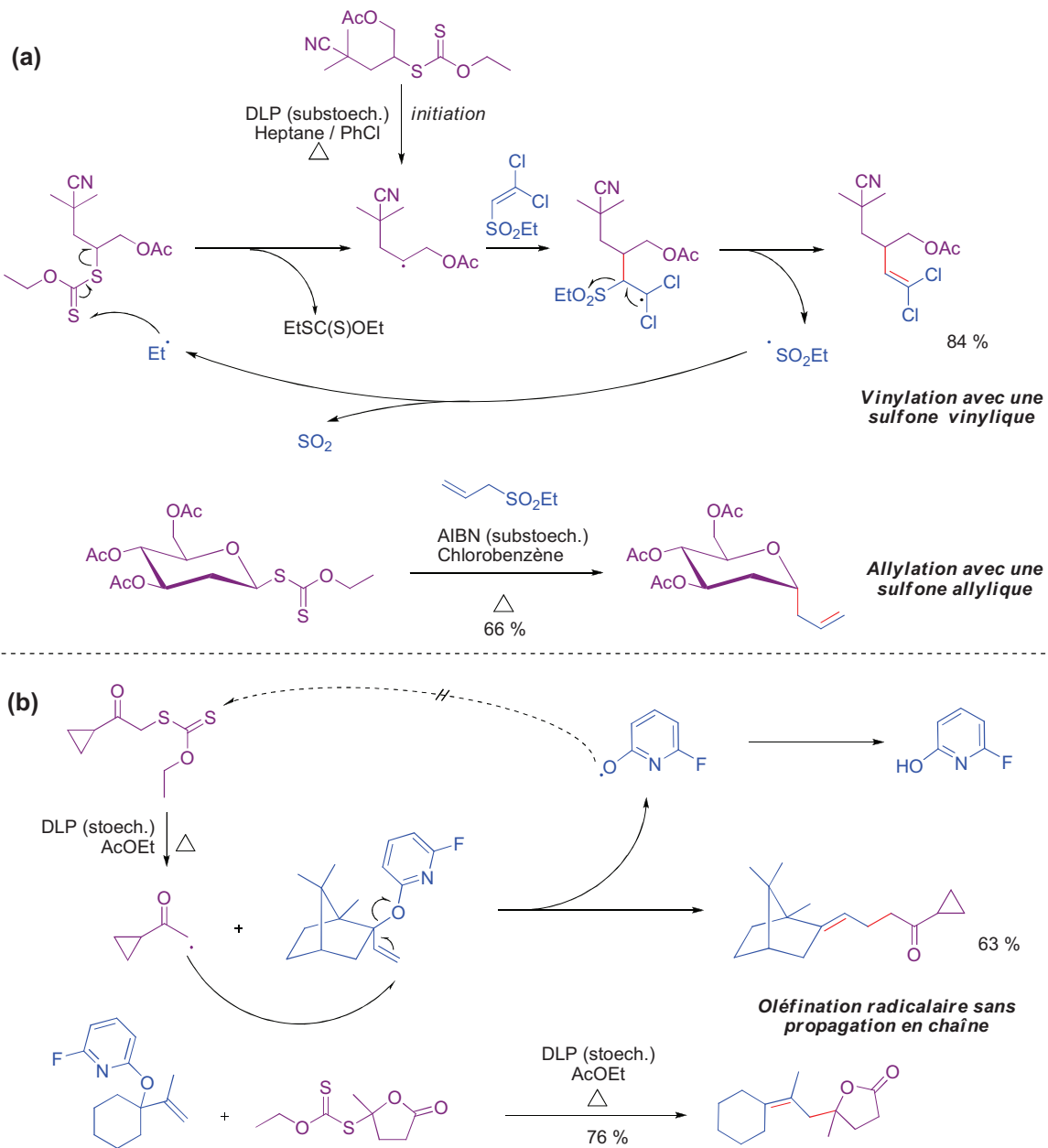


Schéma II-19 – Formation de doubles liaisons par des mécanismes de type addition-fragmentation.

4. Transformation du groupement xanthate

Plusieurs procédures radicalaires permettent de transformer le groupement xanthate. Il est par exemple possible de les réduire, en utilisant le couple DLP/isopropanol (comme nous l'avons déjà vu au *schéma II-11*), ou encore un mélange $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{NEt}_3/\text{AIBN}$.³⁹ Des méthodes ont également été développées pour créer un nouveau centre potentiellement réactif en chimie ionique, comme par exemple des échanges xanthates-brome,⁴⁰ xanthate-azoture,⁴¹ ou encore xanthate-sulfure (*Schéma II-20*).⁴²

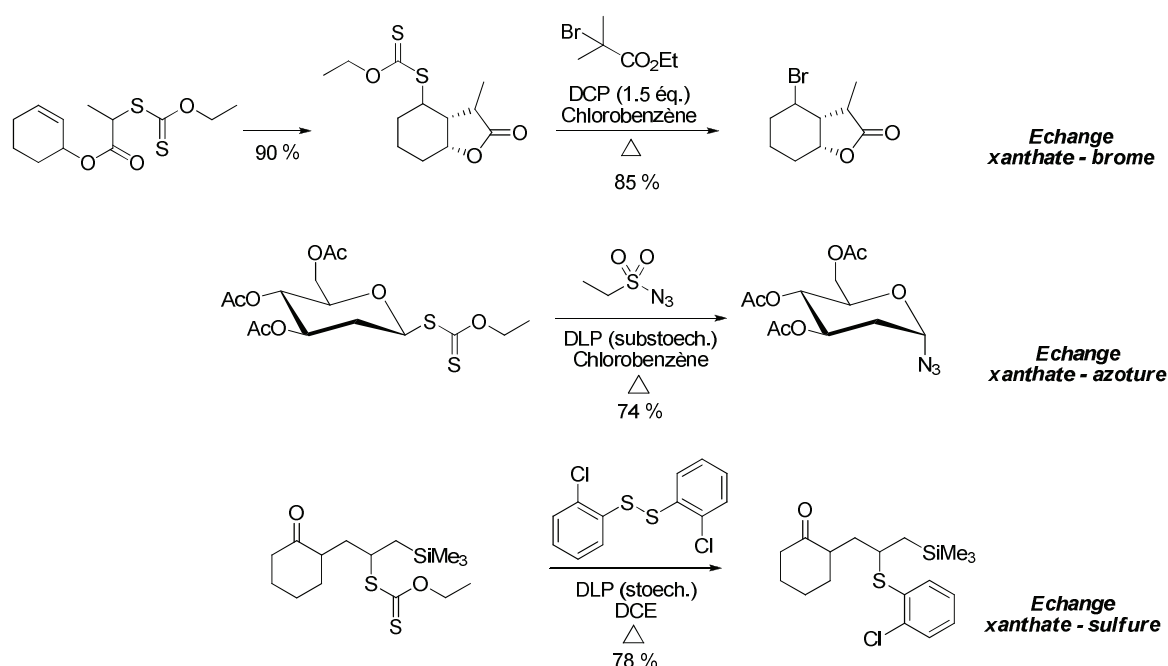


Schéma II-20 – Transformation des fonctions xanthates par voie radicalaire.

³⁹ Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645.

⁴⁰ Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 5, 811.

⁴¹ Olivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496.

⁴² Corbet, M.; Ferjančić, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3579.

5. Applications en synthèse totale

Tout le potentiel synthétique des xanthates peut être apprécié à travers les synthèses totales de composés complexes. La synthèse de la (+/-)-matrine est certainement parmi l'une des plus remarquables (*Schéma II-21*).⁴³

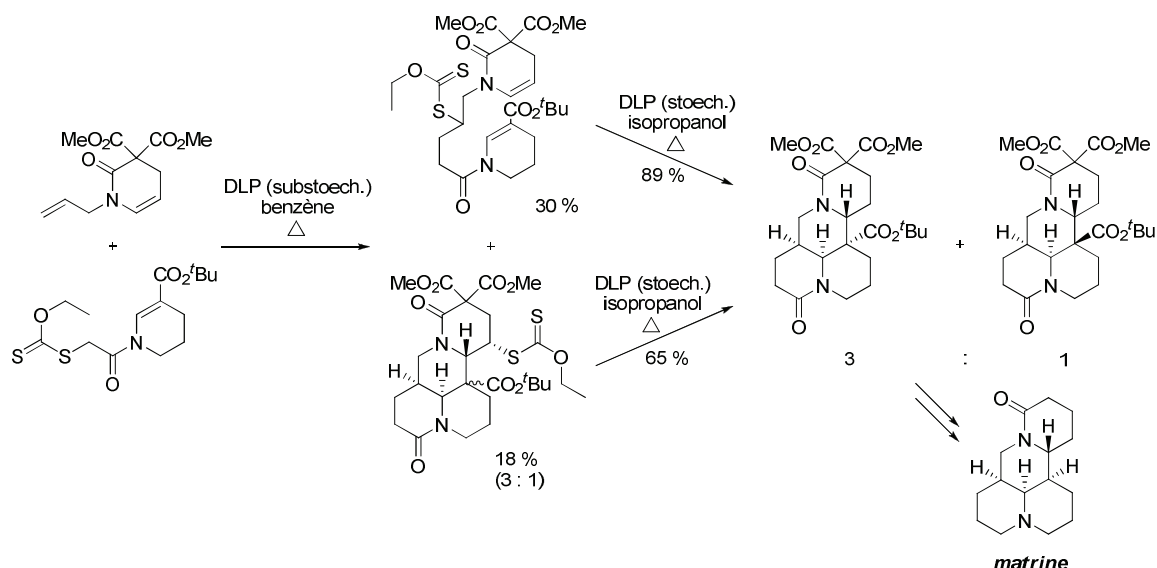


Schéma II-21 – Application de la chimie des xanthates à la synthèse totale de la matrine.

Une combinaison d'addition radicalaire sur une oléfine, suivie d'une étape de cyclisation réductrice dans l'isopropanol a permis d'obtenir le squelette tétracyclique de la matrine. Il est à noter que lors de la première étape d'addition radicalaire, une partie du produit a déjà commencé à cycliser, mais il peut être récupéré et traité par la suite dans une simple étape de réduction dans l'isopropanol.

Une synthèse formelle de la mersicarpine a également été récemment effectuée, utilisant une cascade radicalaire d'addition/cyclisation sur aromatique (*Schéma II-22*).⁴⁴ La dernière étape a par ailleurs été optimisée en ajoutant au brut de la cyclisation du dioxyde de manganèse, permettant l'aromatisation du composé réduit prématurément dans la dismutation du radical intermédiaire.

⁴³ Boiteau, L.; Boivin, L.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1128.

⁴⁴ Biechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2800.

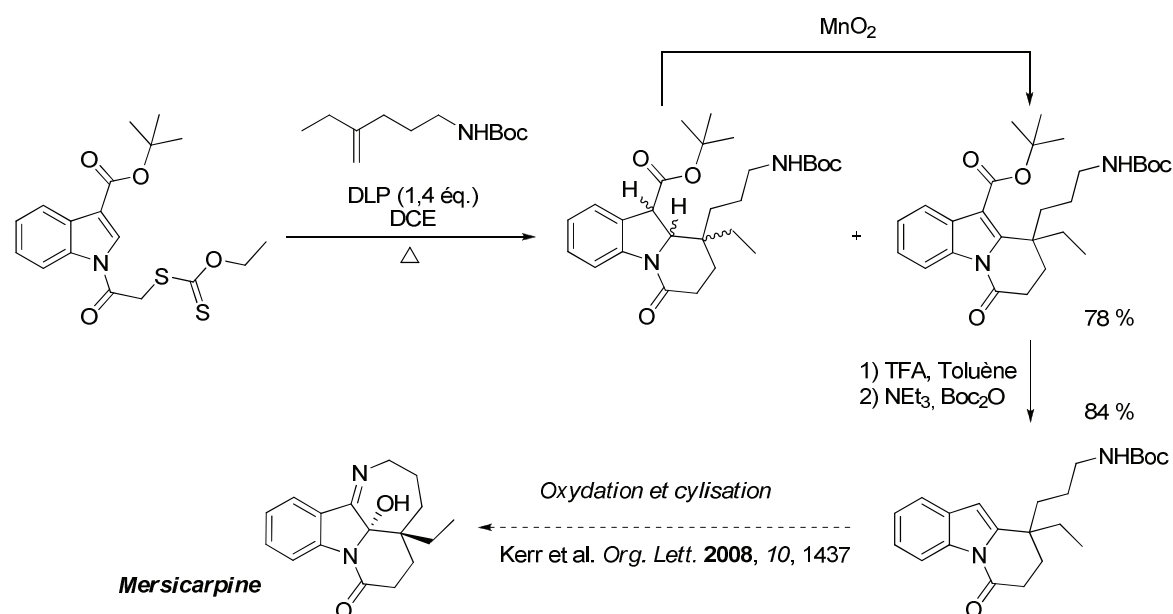


Schéma II-22 – Application de la chimie des xanthates à la synthèse formelle de la mersicarpine.

Conclusion

L'observation de la différence de réactivité sur deux xanthates de cholestane – effectuée à la base pour déterminer avec certitude le mécanisme de la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie – a finalement conduit à l'émergence d'une nouvelle facette de la chimie radicalaire. 25 ans plus tard, de très nombreuses applications diverses et variées ont vu le jour. Les exemples cités ci-dessus démontrent tout le potentiel synthétique de la chimie des xanthates, qui fournit une nouvelle méthode très efficace pour former des liaisons carbone-carbone de manière intra- ou inter- moléculaire.

La seconde partie de ce manuscrit traitera de la fonctionnalisation de dérivés de cyclobutanes. Dans un premier temps, nous étudierons les transformations de dérivés chlorés de cyclobutanones en dérivés de xanthates de cyclobutanones, et nous utiliserons cette chimie radicalaire pour la fonctionnalisation de dérivés de cycle à quatre chaînons. Cette partie tentera d'exploiter la puissance de la fonctionnalisation de la chimie radicalaire des xanthates, en la couplant à de nouveaux mécanismes ioniques, afin de créer des structures originales.

La suite de cet écrit sera consacrée à la synthèse et à la fonctionnalisation de cycles et de polycycles par la chimie radicalaire des xanthates. Le développement d'une méthodologie simple et efficace permettra la synthèse aisée de squelettes terpéniques, qui pourrait alors être appliqué à la synthèse de nombreuses molécules naturelles.

PARTIE 2

CHAPITRE 3

PRESENTATION DES CYCLES A QUATRE CHAINONS

Introduction

Bien que connus depuis plus d'un siècle, mais auparavant considérés comme de simples objets originaux, la chimie des cycles à quatre chaînons n'a connu un développement extrêmement rapide que durant ces dernières décennies. Ils ont maintenant démontré leur grand potentiel synthétique,⁴⁵ et la réactivité de ces molécules, très particulière par la tension de cycle de l'ordre de 100 kJ /mol existant dans cette structure, est maintenant bien exploitée.

Aujourd'hui découverts dans de nombreuses substances naturelles aux propriétés biologiques intéressantes et utilisés comme intermédiaire de synthèse clé dans de nombreuses synthèses totales, les dérivés de cyclobutane sont devenus des composés d'une réelle importance.

I. Les dérivés de cyclobutane dans la nature

Les cyclobutanes se retrouvent dans un certain nombre de produits naturels, et peuvent présenter d'intéressantes propriétés biologiques, ce qui explique l'intérêt que peuvent porter les chimistes à cette famille de composés. Un aperçu de l'importante diversité des cycles à quatre va être présenté dans cette partie.

A. Des structures naturelles « simples »...

Une des molécules les plus simples possédant un motif cyclobutanique est issu du charançon du cotonnier *Anthonomus grandis*. Le mâle libère une phéromone d'attraction sexuelle, le (+)-grandisol. Etant donné son apparente simplicité, le (+)-grandisol est une cible de choix pour les groupes de recherche voulant illustrer de nouvelles méthodologies pour la synthèse de cycle à quatre chaînons (*Schéma III-1*).

⁴⁵ Pour de bonnes revues sur les applications synthétiques de cyclobutanones, voir : (a) Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 797. (b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485. (c) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1449.

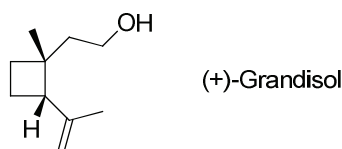


Schéma III-1 – Le (+)-grandisol, un des plus simples dérivés de cyclobutane naturel.

Sa première synthèse, datant de 1971,⁴⁶ n'avait abouti qu'à un faible rendement d'un mélange d'isomères *cis* et *trans*. Les années 70 ont marqué le début de l'intérêt des chimistes pour la chimie des dérivés de cyclobutanes, et cela s'est finalement traduit par un grand nombre de synthèses par différentes approches du grandisol.⁴⁷ Aujourd'hui encore, ce produit naturel reste une cible intéressante pour qui veut illustrer une nouvelle méthodologie. En 2008, une synthèse formelle du (+)-grandisol a ainsi été décrite *via* un réarrangement pinacolique énantiosélectif (**Schéma III-2**).⁴⁸

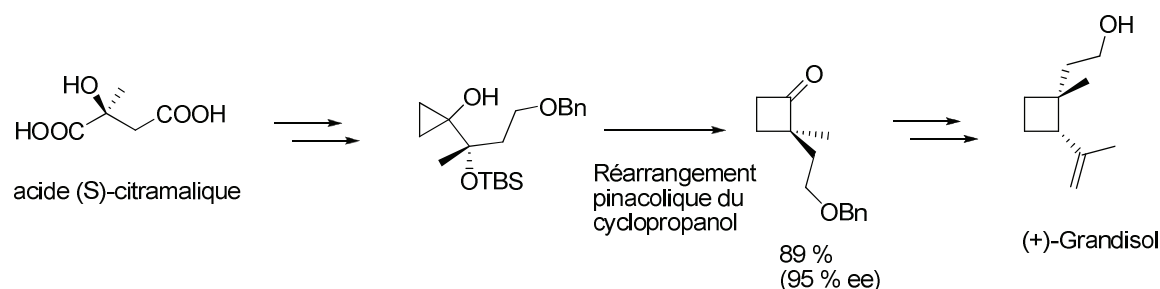


Schéma III-2 – Synthèse formelle du (+)-grandisol.

Des molécules plus complexes comme l'incarvillatéine aux propriétés sédatives et analgésiques, isolée de la plante chinoise *Incarvillea sinensis*,⁴⁹ la sceptrine, agent

⁴⁶ Tumilson, J. H.; Gueldner, R. C.; Hardee, D. D.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2616.

⁴⁷ Liste non exhaustive des synthèses racémiques ou énantiomériquement pur du (+)-grandisol des années 70: (a) Zurfluh, R.L.; Durham, L. L.; Spain, V. L.; Siddail, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 425. (b) Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P.A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1854. (c) Blilups, W. E.; Cross, J. H.; Smith, C. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3438. (d) Stork, G.; Cohen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5270. (e) Ayer, W. A.; Browne, L. M. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 1352. (f) Trost, B. M.; Keely, D.E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2013. (g) Babler, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2045. (h) Hobbs, P. D.; Magnus, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4594. (i) Wenkert, E.; Berges, D. A.; Golob, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1263.

⁴⁸ Girard, C.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; Secci, F. *Synlett.* **2008**, 18, 2823.

⁴⁹ Nakamura, M.; Chi, Y. M.; Yan, W.-M.; Yonezawa, A.; Nakasugi, Y.; Yoshizawa, T.; Hashimoto, F.; Kinjo,

antimicrobien découvert en 1981⁵⁰ issue de l'éponge *Agelas sceptrum*, ou encore l'endiandrine A isolée des racines de l'arbre tropical *Endriana anthropophagorum*, qui a un IC₅₀ de 0.9 µM sur des récepteurs glucocorticoïdiques,⁵¹ font partie des molécules naturelles dont il semble que la biosynthèse du cycle à quatre chaînons repose vraisemblablement sur la dimérisation de deux sous-unités (**Schéma III-3**).

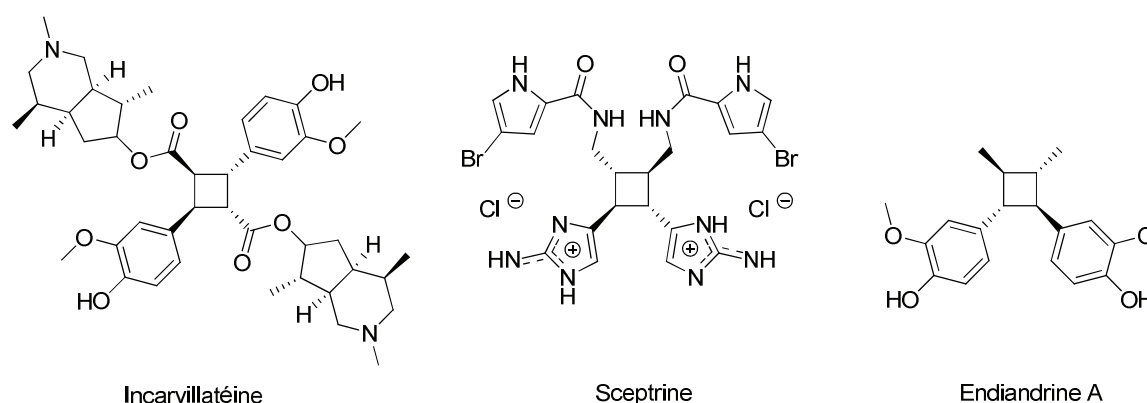


Schéma III-3 Cyclobutanes issus de dimérisation.

B. ... aux structures complexes.

De nombreuses molécules plus complexes, de la famille des terpènes, présentent également un cycle à quatre chaînons, souvent accolé à des cycles à cinq ou six chaînons. La sous-famille des sesquiterpènes en possède de nombreux représentants, avec par exemple le kelsoène, présent chez plusieurs organismes marins, à qui est attribuée une cytotoxicité significative contre les cellules HT-29 (cancer du colon humain).⁵² Issu du champignon endophyte *Pestalotiopsis* sp. vivant en association avec les feuilles et l'écorce de l'if du pacifique *Taxus brevifolia*, la (+)-pestalotiopsine A présente une activité immunosuppressive importante (**Schéma III-4**).⁵³

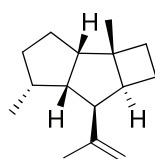
J.; Nohara, T.; Sakurada, S. *Planta Med.* **2001**, 67, 114.

⁵⁰ Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6772.

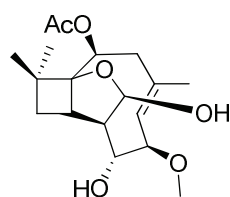
⁵¹ Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Duffy, S.; Avery, V. M.; Guymer, G. P.; Forster, P. I.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1118.

⁵² (a) Cheng, S.-Y.; Dai, C.-F.; Duh, C.-Y. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1449. (b) König, G. M.; Wright, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3837. (c) Nabeta, K.; Yamamoto, K.; Hashimoto, M.; Koshino, H.; Funatsuki, K.; Katoh, K. *Chem. Commun.* **1998**, 1485.

⁵³ (a) Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Yoshida, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2122. (b) Takao, K.; Hayakawa, N.; Yamada, R.; Yamaguchi, T.; Morita, U.; Kawasaki, S.; Tadano, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3426.



Kelsoène

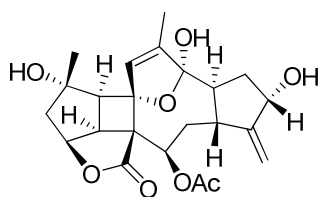


(+)–Pestalotiopsine A

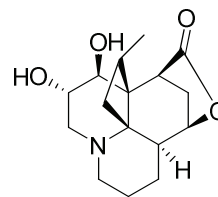
Schéma III-4 – Dérivés de cyclobutanes sesquiterpéniques.

La famille des alcaloïdes présente également des composés comportant un motif cyclobutane, avec des squelettes polycycliques encore plus originaux, voire parfois même uniques. Les coraux sont une source importante de ces types de structures, avec par exemple la gorgone *Pseudopterogorgia kallos*, qui contient une molécule possédant une structure polycyclique jamais décrite auparavant, avec un cyclobutane hexa-substitué : la Bielschowskysine.⁵⁴ Cette dernière possède une activité intéressante contre *Plasmodium falsiparum*, responsable du paludisme, avec une IC₅₀ de 10 µg/mL, et également une forte et sélective activité inhibitrice *in vitro* de la croissance de cellules du cancer du poumon et du cancer du rein.

Les plantes fournissent également des alcaloïdes d'une grande complexité, avec par exemple la lannotinide E, extraite des plantes *Lycopodium annotinum* et *L. annotinum* var. *acrifolium*, et qui présente une activité sur la biosynthèse de facteurs neurotrophiques pour les cellules d'astrocytome humain (**Schéma III-5**).⁵⁵



Bielschowskysine



Lannotinidine E

Schéma III-5 – Les cyclobutanes dans des alcaloïdes.

⁵⁴ Marrero, J.; Rodriguez, A. D.; Baran, P.; Raptis, R. G.; Sanchez, J. A.; Ortega-Barria, E.; Capson, T. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1661.

⁵⁵ Koyama, K.; Morita, H.; Hirasawa, Y.; Yoshinaga, M.; Hoshino, Y.; Obar, Y.; Nakahata, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3681.

Ce rapide survol de molécules naturelles incluant dans leur structure des motifs de type cyclobutane montre que ces cycles tendus n'ont pas uniquement été créés par les chimistes pour satisfaire leur curiosité scientifique, mais sont bien des structures intéressantes pouvant présenter des activités biologiques prometteuses, à la plus grande satisfaction des biochimistes.

Les « purs chimistes de synthèses » verront quant à eux dans ces motifs, un outil puissant leur permettant d'accéder à des structures originales, grâce à une réactivité qui leur est propre. La suite de ce chapitre se consacrera maintenant à l'utilisation des cyclobutanes dans la synthèse.

II. Les dérivés de cyclobutane en synthèse

A. Synthèse de cyclobutanes par cycloaddition de type [2+2]

1. Théorie de la cycloaddition ; Règles de Woodward-Hoffmann

Les cycloadditions sont régies par les règles de Woodward-Hoffmann.⁵⁶ Ces dernières prévoient en effet qu'une cycloaddition de type [2+2] *suprafaciale-suprafaciale* est possible par activation photochimique, alors que la cycloaddition [2+2] thermique n'autorise qu'une interaction de type *suprafaciale-antarafaciale* (**Schéma III-6 et III-7**); cela est dû à la symétrie des orbitales π mises en jeu : une HOMO, et une LUMO.

⁵⁶ (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.

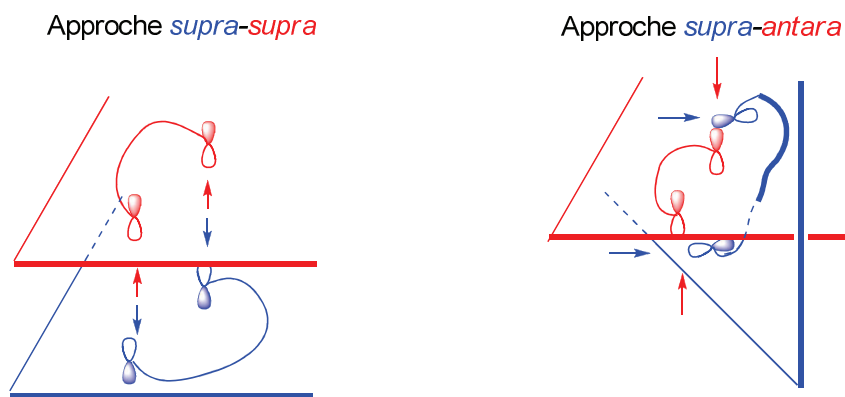


Schéma III-6 – Approche *supra-supra* et *supra-antara*.

Si d'un point de vue orbitalaire un recouvrement frontalier non nul est possible avec une approche de type *supra-antara* pour une cycloaddition impliquant de manière général $4n$ électrons ($n \in \mathbb{N}$), elle n'est en pratique jamais applicable à la $[2+2]$ pour des raisons de contraintes géométriques.

L'activation photochimique permet d'obtenir une interaction favorable entre les nouvelles orbitales frontières, en excitant un des électrons de la HOMO du nucléophile par une longueur d'onde donnée. Par exemple, l'éthylène possède une longueur d'onde maximale d'absorption à 165 nm, alors que pour le butadiène la valeur atteint 217 nm, et même 370 nm pour l'acroléine, plus accessible avec les lumières conventionnelles. La majorité des cycloadditions photochimiques de type $[2+2]$ mettront donc souvent en jeu une oléfine conjuguée avec un groupement mésomère attracteur.

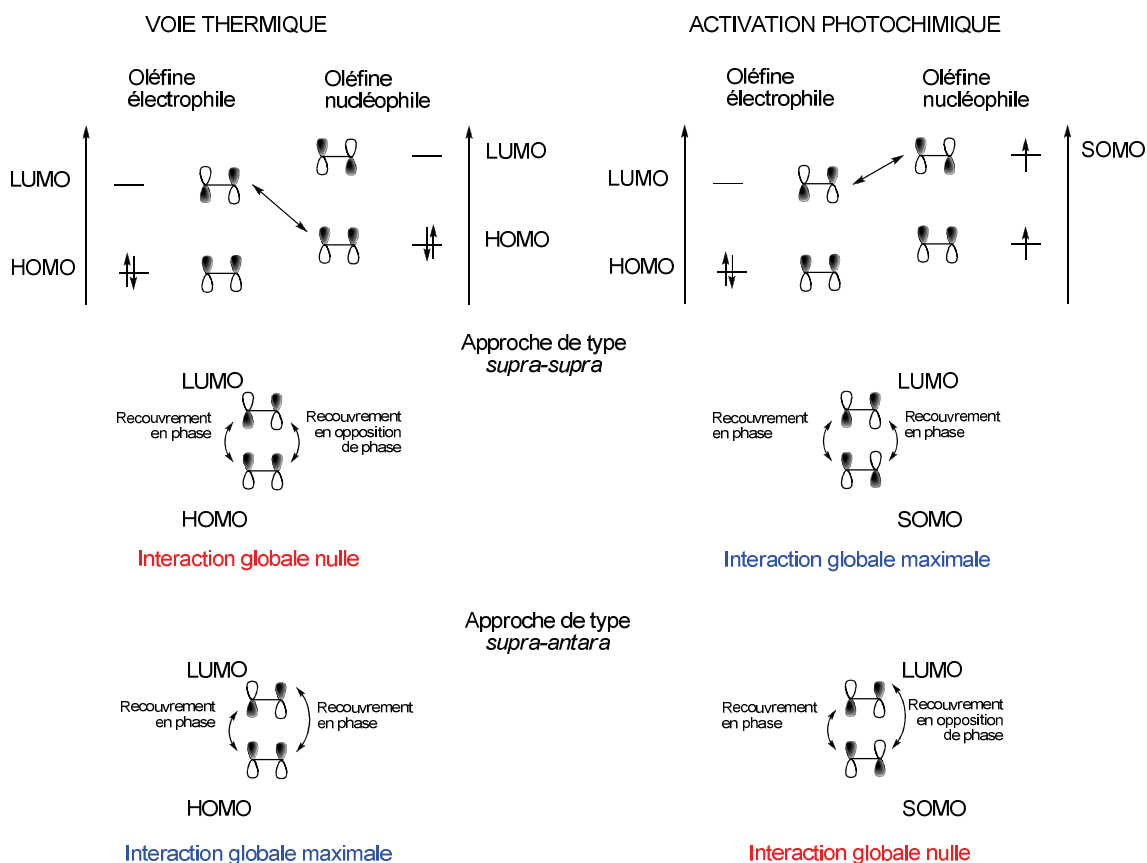


Schéma III-7 – Modes de cycloaddition [2+2] possible.

2. Cycloadditions intramoléculaires

La synthèse de la sceptrine, développé par l'équipe de Baran est une très belle illustration de ces différents types de cycloadditions.⁵⁷ La formation du cycle à quatre chaînons central a lieu par cycloaddition [2+2] photochimique, d'un composé lui-même issu d'une cycloaddition [4+2] thermique de type Diels-Alder, entre le 2,5-diméthylfurane et le diméthyl acétylènedicarboxylate.⁵⁸ L'oxaquadricyclane obtenu fragmente ensuite en milieu acide pour donner le dérivé de cyclobutane symétrique, intermédiaire clé dans cette synthèse de la sceptrine (Schéma III-8)⁵⁹.

⁵⁷ Synthèse racémique : (a) Baran, P. S.; Zografos, A. L.; O'Malley, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726. Synthèse énantiomériquement pure : (b) Baran, P. S.; Li, K.; O'Malley, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 249.

⁵⁸ Prinzbach, H.; Vogel, P.; Auge, W.; *Chimia* **1967**, *21*, 469.

⁵⁹ (a) Laing, J.; McCulloch, A. W.; Smith, D. G.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 574. (b) Nelsen, S. F.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8385.

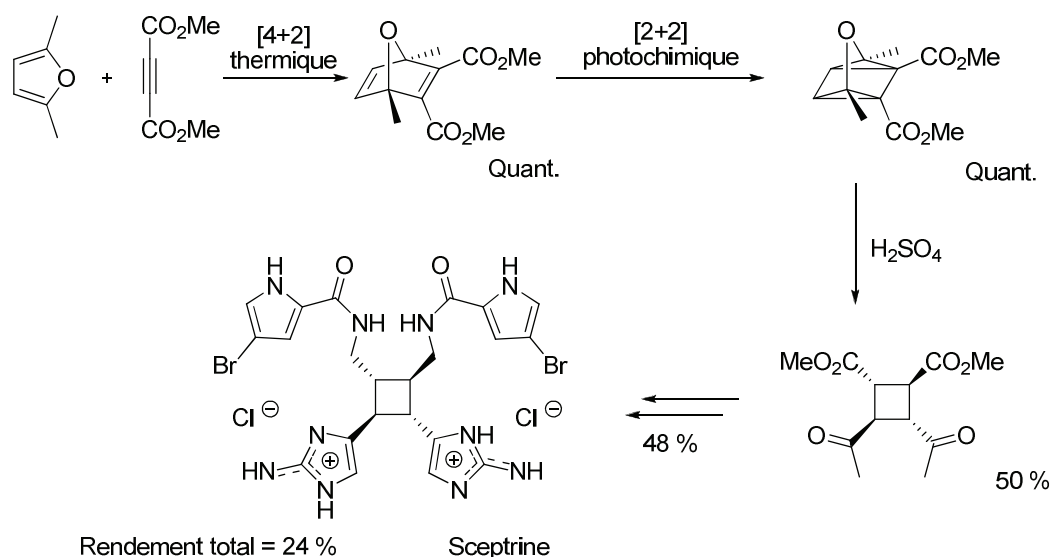


Schéma III-8 – Synthèse de la (±)-sceptrine par Baran.

Ainsi en 2006, une cycloaddition photochimique a été utilisée pour former un squelette tricyclique relativement complexe, permettant d'approcher le cœur de la bielschowskysine.⁶⁰ (**Schéma III-9**).

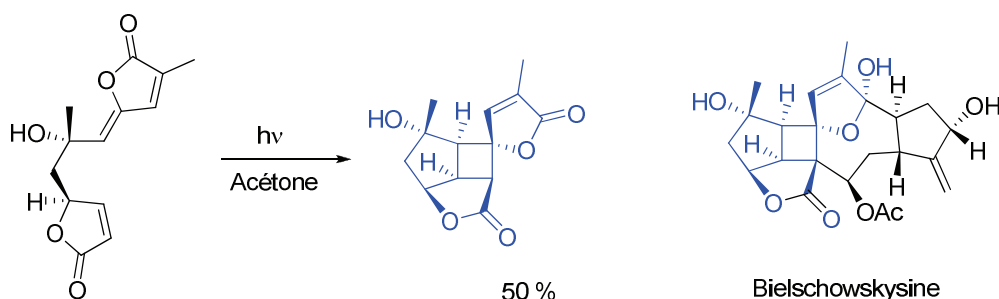


Schéma III-9 – Synthèse du cœur de la bielschowskysine.

3. La régiosélectivité dans les réactions intermoléculaires

Les deux exemples présentés ci-dessus mettent en jeu des cyclisations intramoléculaires. Leur principal avantage, en plus de faciliter la rencontre des deux partenaires, est le

⁶⁰ Doroh, B.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 903.

contrôle de la régiosélectivité par la structure même de la molécule, notamment par la taille de l'espaceur entre les deux oléfines. Les interactions orbitales s'effectuant avec un recouvrement préférentiel sur les sites ayant les plus gros coefficients des orbitales moléculaires envisagées, si la différence électronique entre les deux carbones d'une oléfine n'est pas assez marquée, un mélange de régioisomères est fortement susceptible de se former. C'est ce qui a pu être observé par Wickberg et Hansson, dans une synthèse certes très rapide et énantiosélective du (+)-alphanamol, mais où l'étape de cycloaddition photochimique souffrait déjà d'un rendement maximal de 50 % (**Schéma III-10**).⁶¹

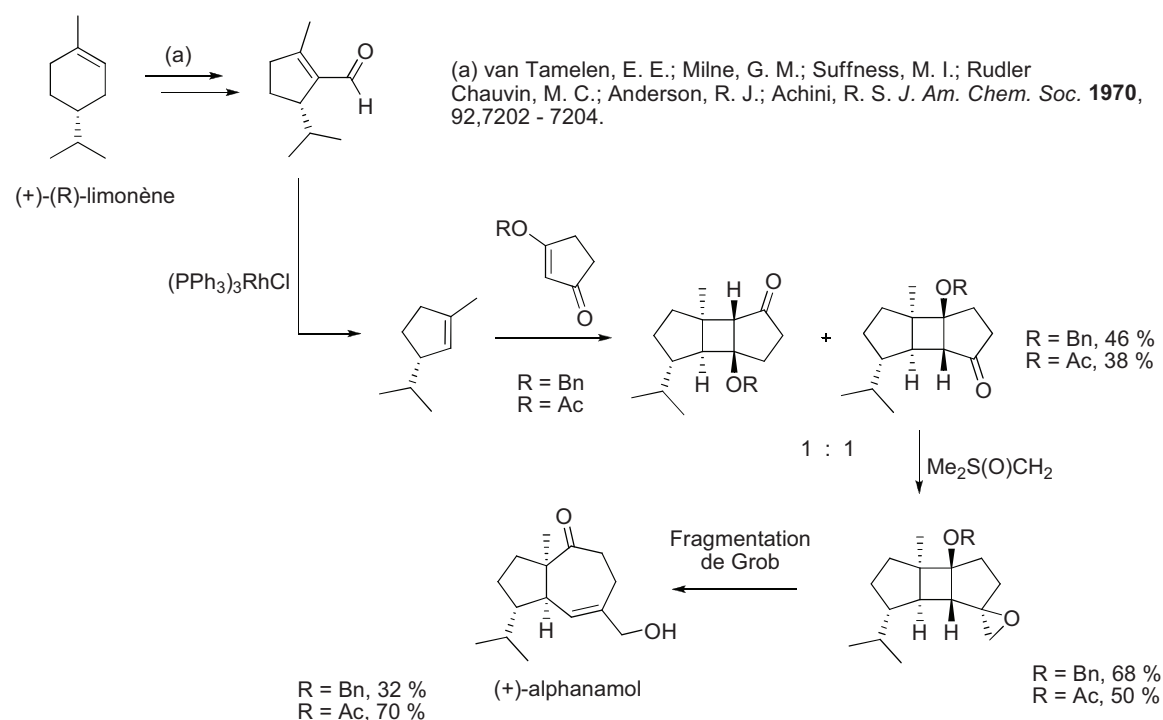


Schéma III-10 – Synthèse du (+)-alphanamol.

4. Synthèses de cyclobutanes chiraux

Si la régiosélectivité de la cycloaddition va dépendre de facteurs électroniques, la stéréosélectivité va elle être fonction de l'approche et de l'encombrement stérique. L'accès à des cyclobutanes énantiomériquement purs est devenu de plus en plus important, de par leur utilisation croissante dans des synthèses de produit naturel. Les

⁶¹ Hansson, T.; Wickberg, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5370.

différents isomères du pinène et la (-)-verbénone sont deux produits classiques du pool chiral de dérivés de cycle à quatre qui ne sont pas trop coûteux, et qui permettent l'obtention de synthons dérivés de cyclobutanes chiraux relativement aisément (**Schéma III-11**).^{62,63}

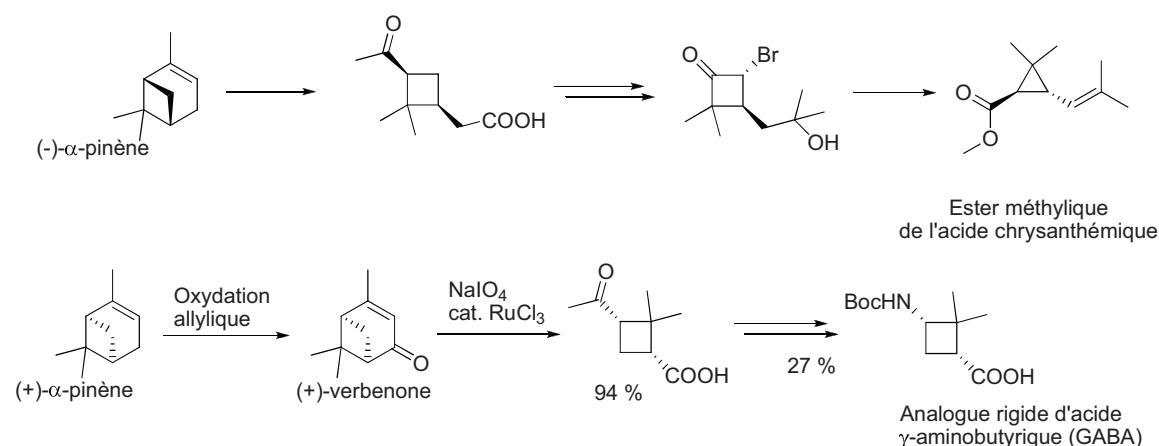


Schéma III-11 – Exemple d'utilisation du pinène et de la verbénone pour la synthèse de cyclobutane optiquement actif.

De nombreuses autres méthodes ont été développées pour induire une forte énantiosélectivité lors des cycloadditions. L'utilisation d'auxiliaires chiraux à cliver par la suite, est par exemple une solution communément employée. En 1986, une nouvelle synthèse du (-)-grandisol utilisait cette méthodologie (**Schéma III-12**).⁶⁴

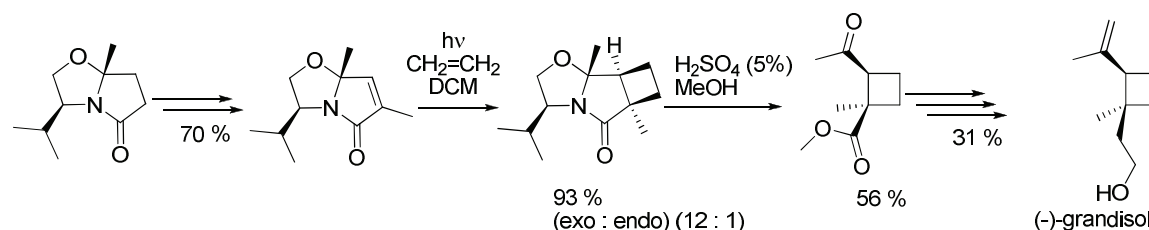


Schéma III-12 – Synthèse du (-)-grandisol par cycloaddition [2+2] énantiosélective.

⁶² Mitra, R. B.; Khanra, A. S. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 4, 245.

⁶³ Burgess, K.; Li, S.; Rebenspies, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 10, 1681.

⁶⁴ Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 306.

Une variante à l'utilisation d'auxiliaires chiraux est l'utilisation d'hôtes chiraux qui ont finalement les mêmes effets. Cependant, la différence fondamentale est que le substrat qui doit subir la cycloaddition n'est lié à l'hôte chiral que de manière temporaire par des liaisons hydrogènes, mais ces interactions permettent tout de même la formation d'un espace chiral capable d'induire une réaction stéréosélective. L'énorme avantage est qu'il est dès lors possible de retirer l'hôte chiral beaucoup plus facilement, sans besoin d'une nouvelle étape chimique (**Schéma III-13**).⁶⁵

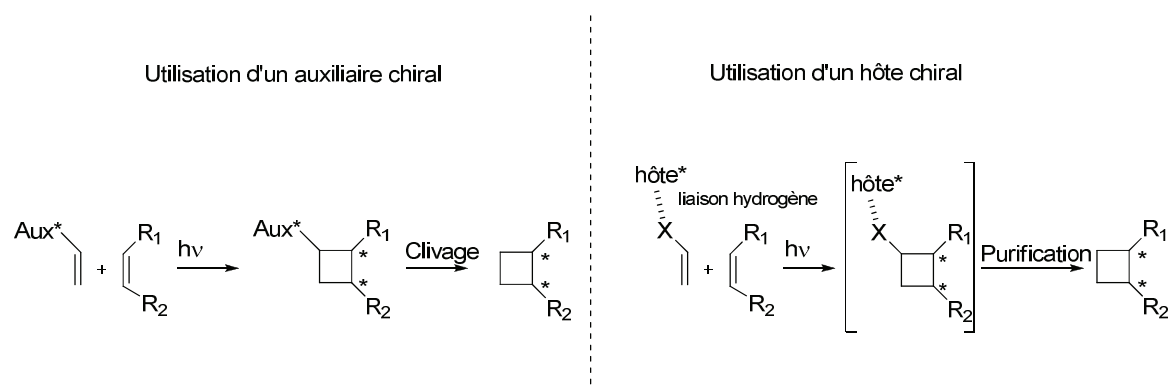


Schéma III-13 – Différence entre l'auxiliaire et l'hôte chiral.

En 2008, cette stratégie a été utilisée par l'équipe du Professeur Bach, pour la synthèse totale énantiosélective de la (+)-méloscine (**Schéma III-14**).⁶⁶ Cette étape de cycloaddition photochimique s'effectue avec une parfaite régio- et énantiosélectivité, et est une étape clé dans la formation des centres asymétriques de la molécule.

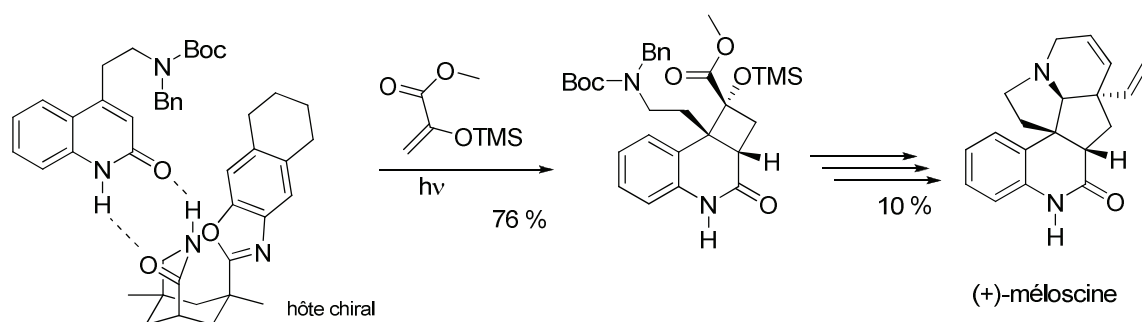


Schéma III-14 – Synthèse énantiosélective de la méloscine grâce à un hôte chiral.

⁶⁵ (a) Bach, T.; Bergmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11525. (b) Bach, T.; Bergmann, H.; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2302.

⁶⁶ Selig, P.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5082.

Une autre manière d'orienter la cycloaddition dans l'espace pour obtenir des réactions stéréosélectives est l'utilisation de chélatants comme des métaux ou des acides de Lewis. Leur rôle peut être double, en activant certaines doubles liaisons peu réactives car non conjuguées donc difficilement excitables par un photon, et en se complexant à un hétéroatome de la molécule pour diriger la cycloaddition. Le *schéma III-15* est un exemple de coordination de l'ion cuivreux avec un groupement hydroxyle et deux oléfines pour permettre l'obtention d'un seul diastéréoisomère lors de la cycloaddition.⁶⁷

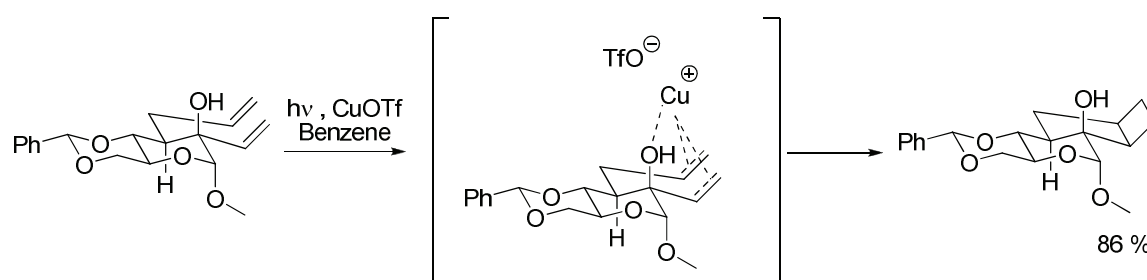


Schéma III-15 – Cycloaddition catalysée et dirigée par le cuivre (I).

Le dernier cas de cycloaddition [2+2] que nous allons présenter ici est intéressant à commenter. La cycloaddition photochimique d'énone peut également s'effectuer sur des allènes (*Schéma III-16*).

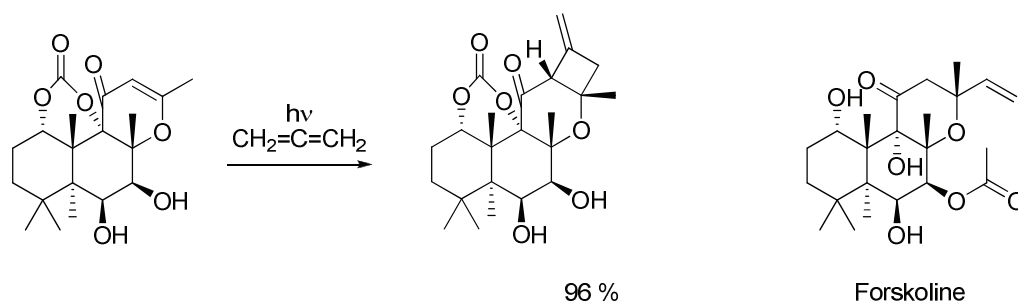


Schéma III-16 – Cycloaddition photochimique d'un allène.

De nombreuses études de cycloaddition d'énone excitées sur des oléfines ont été menées, pour aboutir à une justification de cette excellente sélectivité. La formation

⁶⁷ Holt, D. J.; Barker, W. D.; Ghosh, S.; Jenkins, P. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1093.

réversible d'intermédiaires di-radicalaires, qui cyclisent ou régénèrent les réactifs, permettent d'expliquer les résultats obtenus.⁶⁸

Pour éviter tout problème d'isomérisation de la double liaison sur des composés acycliques, les nombreuses études ont principalement portées sur des composés cycliques comme la cyclopenténone ou cyclohexénone.⁶⁹ Des expériences de piégeages par l'hydrure de sélénium des intermédiaires formés lors de cycloadditions photochimiques de cyclopenténone sur un allène ou sur une oléfine simple ont ainsi permis de prouver l'existence d'intermédiaires bi-radicalaire (état triplet) (*Schéma III-17*).⁷⁰

Ceci nous montre que bien souvent, la cycloaddition [2+2] par voie photochimique passe par des intermédiaires à l'état triplet, et n'est donc par conséquent pas une réaction concertée. Cela dit, des mécanismes photochimiques concertés de [2+2] existent tout de même, et nous allons maintenant nous intéresser au cas particulier des cycloadditions sur les cétones et dérivés.

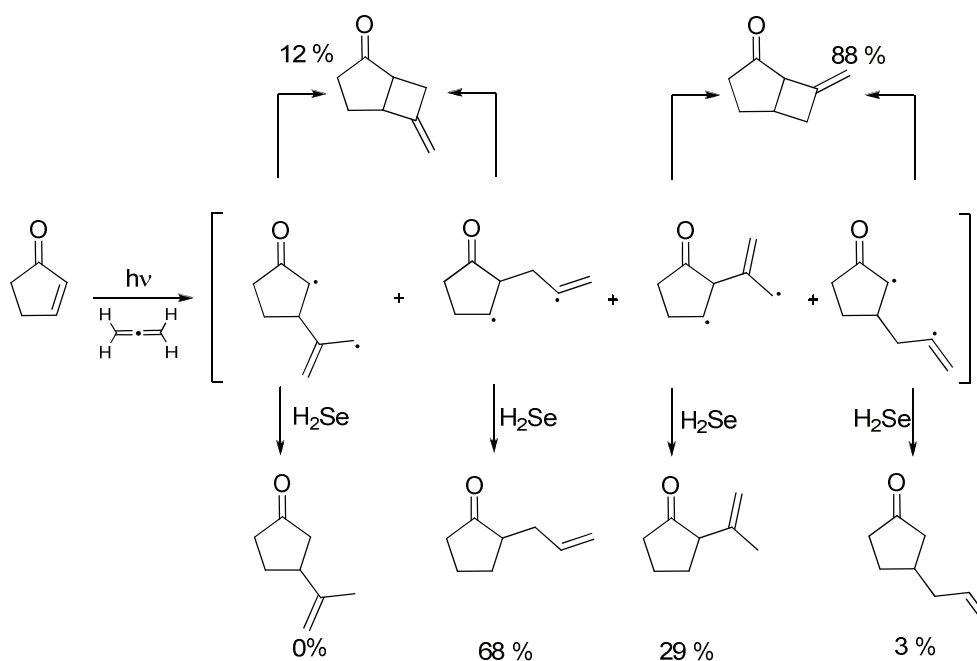


Schéma III-17 – Piégeage des intermédiaires 1,4-biradicalaires lors de la cycloaddition photochimique d'une énone sur un allène.

⁶⁸ Froese, R. D. J.; Lange, G. L.; Goddard, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 952.

⁶⁹ (a) Corey, E. J.; Bass, J. D.; Lemahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5570. (b) Loutfy, R. O.; de Mayo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3559.

⁷⁰ (a) Hastings, D. J.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8525. (b) Maradyn, D. J.; Sydnes, L. K.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2413.

B. Synthèse des cyclobutanones via la cycloaddition de cétones et dérivés de cétones.

1. Modèles et mécanismes d'addition sur les cétones

Si l'on a vu précédemment que la symétrie des orbitales empêchait d'après les règles de Woodward-Hoffmann une cycloaddition de type [2+2] entre deux oléfines, l'utilisation de cétones permet de contourner la règle établie.

Ce processus d'addition avait tout d'abord bien été décrit comme un des rares cas de cycloaddition concertée de type [2+2] *supra-antara* par Woodward et Hoffmann, où la difficile approche du cétène devait être compensée par des interactions secondaires entre la HOMO de l'alcène et la $\pi^*_{(C=O)}$ relativement basse en énergie (**Schéma III-18**).⁷¹

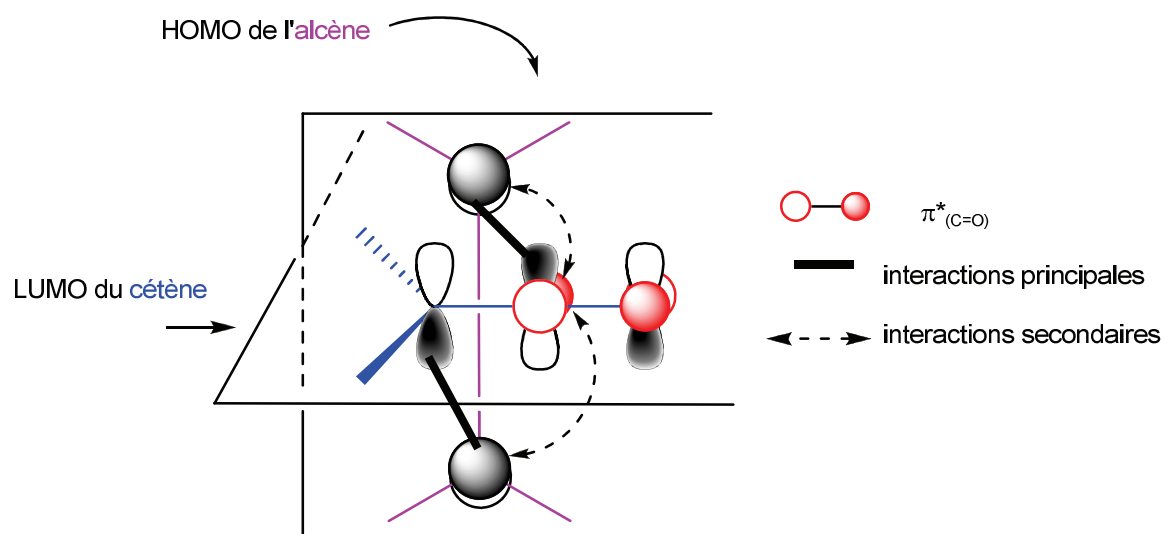


Schéma III-18 – Modèles d'interactions orbitalaires proposés par Woodward et Hoffmann.

Ce modèle a été bien accepté, car il justifiait les problèmes de stéréochimie rencontrés lors de la formation de cyclobutanones, comme par exemple la stéréochimie des produits obtenus dans la cycloaddition thermique du méthylcétène sur le cyclopentadiène (**Schéma**

⁷¹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie; Weinheim, 1970, p.68.

III-19).⁷² Cette dernière fournit en effet un ratio de 98 pour 2 du composé endo plus encombré par rapport au composé exo, grâce à une approche du cétène qui placerait son substituant le plus loin de l'oléfine.

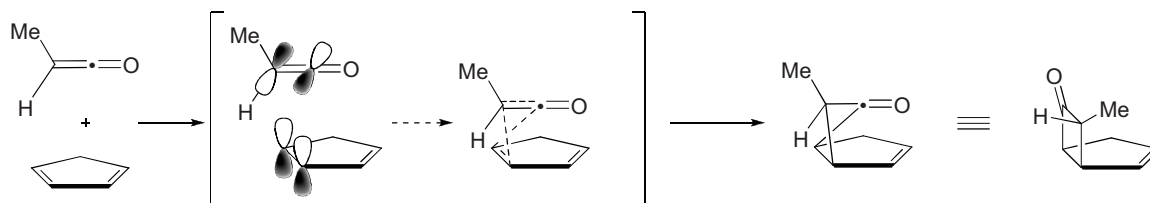


Schéma III-19 – Justification de la sélectivité endo – exo.

Ce résultat avait dès lors éliminé l'existence d'un intermédiaire zwitterionique, qui n'aurait pas permis l'obtention d'une telle sélectivité. Pour preuve du caractère concerté de ce mécanisme, Krepski et Hassner ont expérimentalement prouvé la stéréospécificité de l'addition du dichlorocétène sur un mélange diastéréoisomérique d'oléfines *Z* et *E*, en obtenant un mélange d'isomères de cyclobutanones dans des ratios identiques à ceux des réactifs (**Schéma III-20**).⁷³

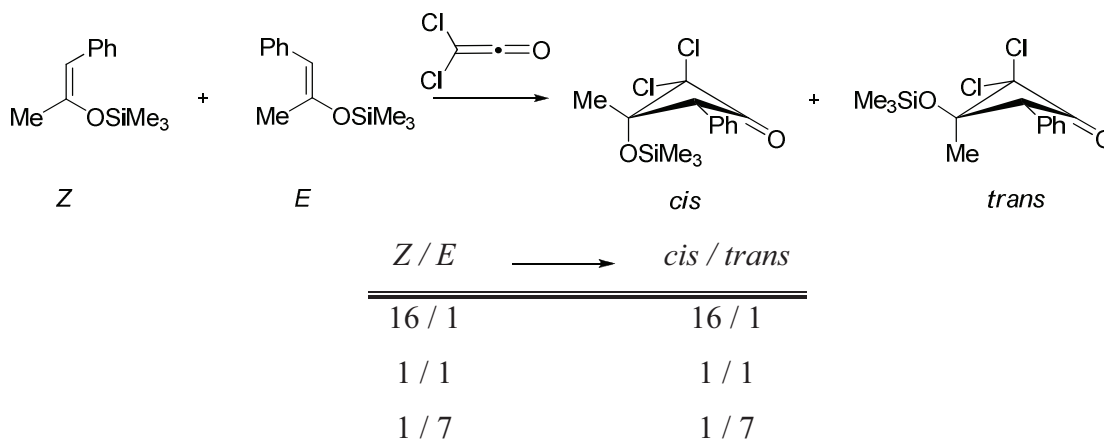


Schéma III-20 – Réaction stéréospécifique concertée.

Après de nombreuses études théoriques ultérieures, une vision alternative de ce mécanisme a été présentée et impliquerait une cycloaddition en deux processus basiques,

⁷² (a) Brady, W. T.; Roe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4618. (b) Brady, W. T.; Roe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1662.

⁷³ Krepski, L. R.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 107 – 110.

qui en s'effectuant simultanément conduirait à une réaction concertée : une première attaque nucléophile de l'alcène sur le carbonyle du cétène, suivie d'une attaque du carbone terminal du cétène sur l'autre carbone de l'alcène.⁷⁴ Cette réaction, baptisée $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$, est asynchrone, et passe par un état de transition avancé, avec formation précoce de la liaison C₁-C₄, impliquant une séparation de charges partielles. Les calculs menés par Pericàs, Moyano et coll. ont ainsi mieux rationalisé les observations sur la grande chimio-, régio-, et stéréosélectivité de cette réaction.⁷⁵ L'approche des deux plans de l'oléfine et du cétène se ferait orthogonalement, avec un angle de 50 à 60° (**Schéma III-21**), aboutissant ainsi bien à des composés majoritairement *cis*, et justifiant la sélectivité *endo* favorisée au détriment de l'*exo* dans le **schéma III-19**.

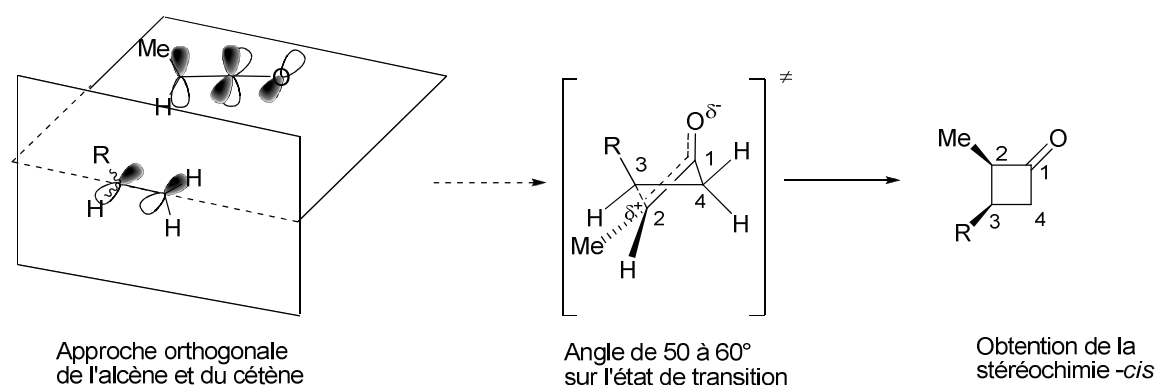


Schéma III-21 – Justification de la stéréochimie « *cis* » d'après le mécanisme concerté asynchrone $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$, avec formation précoce de la liaison C₁-C₄.

2. Addition intramoléculaire de cétènes

Trois méthodes sont communément utilisées pour former ces cétènes.⁷⁶ La première correspond à la réduction d'un chlorure d'acyle α-chloré à l'aide de zinc.⁷⁷ La seconde consiste à effectuer un réarrangement de Wolff d'une α-diazo cétone.⁷⁸ La dernière méthode se compare à la première, puisqu'elle implique également un chlorure d'acyle.

⁷⁴ (a) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4868 – 4873. (b) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4874 – 4879.

⁷⁵ Valenti, E.; Pericàs, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3582.

⁷⁶ Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 793.

⁷⁷ Golstein, M. J.; Odell, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6356.

⁷⁸ Small, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2091.

Cependant, on fait ici appel à l'élimination de H-Cl, provoquée par la présence d'une base, en général une amine tertiaire (**Schéma III-22**).⁷⁹

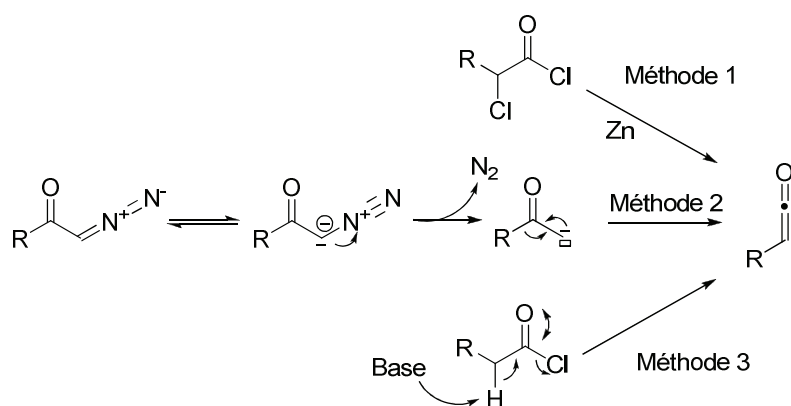


Schéma III-22 – Formation de cétènes.

La limitation principale de cette approche est la tendance qu'ont les cétènes à dimériser. Ce problème est cela dit mineur dans les cas de cycloaddition intramoléculaire, comme pour la méthode développée par l'équipe de Rosini pour préparer des bicyclo[3.2.0]hept-3-èn-6-ones substituées.⁸⁰ Ces composés bicycliques se sont révélés d'un intérêt synthétique extrêmement important, car ils permettent d'aboutir relativement aisément et rapidement à la formation de dérivés de la lactone de Corey,⁸¹ intermédiaire clé dans la synthèse de nombreuses prostaglandines (**Schéma III-23**).⁸²

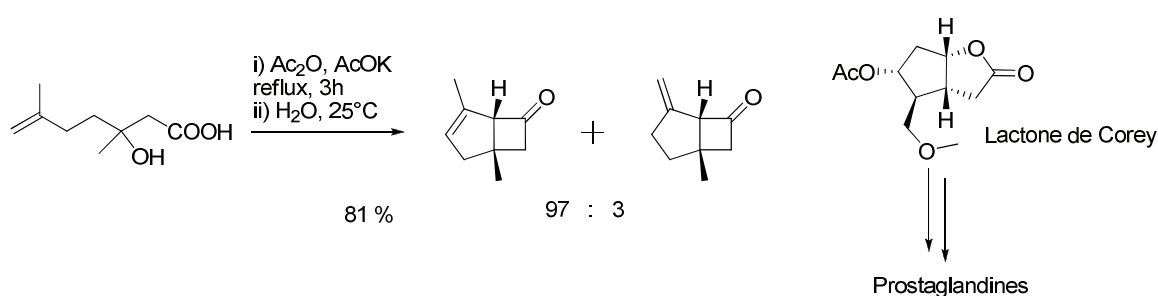


Schéma III-23 – Cycloaddition intramoléculaire.

⁷⁹ Wedekind, E. *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2070.

⁸⁰ (a) Marotta, E.; Medici, M.; Righi, P.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7529. (b) Rosini, G.; Confalonieri, G.; Marotta, E.; Rama, F.; Righi, P. *Org. Synth.* **1997**, 74, 158.

⁸¹ Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4145.

⁸² (a) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675. (b) Nicolaou, K. C.; Soresen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, New-York, **1996**.

La présence d'un élément chiral sur la molécule peut permettre des versions stéréosélectives de cycloadditions intramoléculaires, mettant en jeu des cétones, et les produits obtenus peuvent alors être des intermédiaires clés dans la synthèse de produits naturels (*Schéma III-24*).⁸³

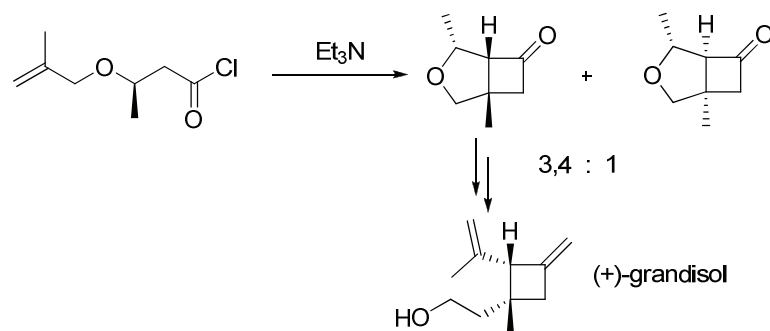


Schéma III-24 – Cycloaddition intramoléculaire stéréosélective.

3. Addition intermoléculaire énantiosélective de cétones

Pour limiter les problèmes de dimérisations, l'utilisation de cétones plus électrophiles générés *in-situ* dans le milieu réactionnel permet d'obtenir des réactifs qui vont réagir dès leur formation avec l'oléfine envisagée.⁸⁴ Les cyclobutanones dichlorées sont ainsi très facilement accessibles à partir d'oléfines et de chlorure d'acide trichloroacétique. En 2006, la synthèse de la (-)-swainsonine a été réalisée par le groupe de Greene et Poisson, en greffant un alcool chiral à une oléfine afin d'induire une excellente stéréosélectivité dans la cycloaddition avec le dichlorocétène (*Schéma III-25*).⁸⁵

⁸³ Mori, K.; Miyake, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2229.

⁸⁴ Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, 27, 615.

⁸⁵ Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4739.

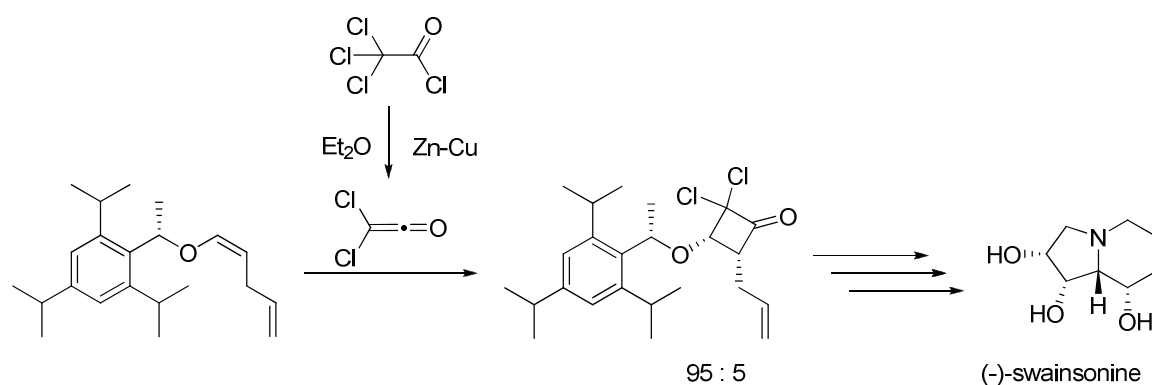


Schéma III-25 – Synthèse de la (-)-swainsonine.

Si l'ajout d'auxiliaires chiraux aux oléfines est efficace pour rendre les cycloadditions sur les cétones stéréosélectives, il n'existe à notre connaissance qu'un seul exemple qui décrit l'utilisation d'un auxiliaire chiral greffé sur le cétène (**Schéma III-26**).⁸⁶

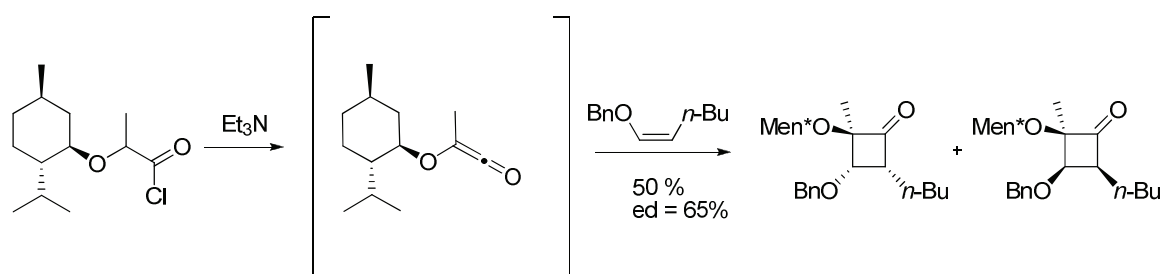


Schéma III-26 – Auxiliaire chiral sur le cétène.

4. Les sels d'iminiums de cétones

L'utilisation des sels d'iminiums de cétones comme équivalents synthétiques des cétones est une bonne alternative pour limiter les problèmes de dimérisation.⁸⁷ Ces espèces sont plus réactives, et peuvent aussi facilement réagir avec des alcènes peu nucléophiles. Les sels de triflates des iminiums de cétones dérivés d'amides tertiaires ont permis à l'équipe de Ghosez de préparer des cyclobutanones avec de très bons rendements (**Schéma III-27**).

⁸⁶ Frater, G.; Müller, U.; Günter, W. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, 69, 1858.

⁸⁷ (a) Falmagne, J.-B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 879. (b) Heine, H. G.; Hartmann, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 782.

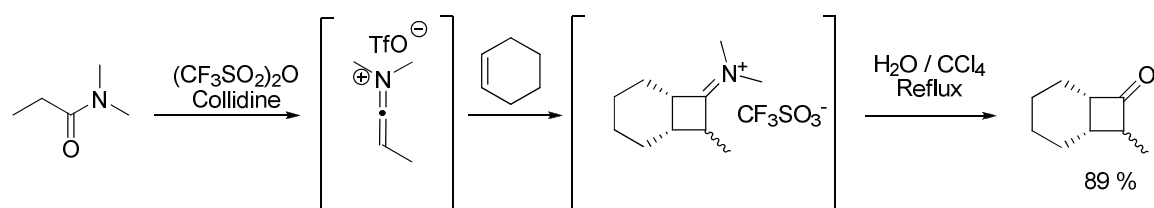


Schéma III-27 – Utilisation de triflates d'iminiums de cétones.

L'énantiosélectivité de la cycloaddition peut être contrôlée soit par l'utilisation d'une partie azotée chirale, soit par des éléments chiraux sur la partie portant la double liaison (**Schéma III-28**).⁸⁸

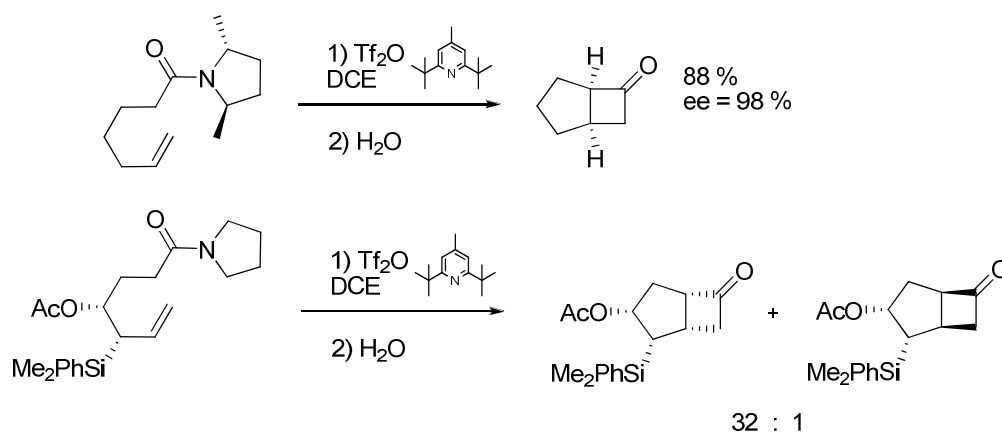


Schéma III-28 – Contrôle de la stéréosélectivité de l'addition.

La principale limitation de cette réaction est que, contrairement aux précédentes cycloadditions sur les cétones, elle n'est pas concertée, ce qui peut entraîner une perte de l'information stéréochimique contenu dans l'alcène de départ. La dernière hydrolyse de l'iminium peut par ailleurs elle aussi être une source d'isomérisation pour la cyclobutanone. L'exemple décrit sur le **schéma III-29**⁸⁹ montre bien les problèmes que cela peut apporter : l'addition de l'iminium de cétone sur le *Z*-butène aurait dû aboutir, si la réaction était concertée, à un dérivé de cyclobutane *cis*. La présence de composé *trans* à hauteur de un pour un est la preuve que les deux nouvelles liaisons σ se forment

⁸⁸ (a) Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4467. (b) Adam, J.-M.; Ghosez, L.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2728.

⁸⁹ Saimoto, H.; Houge, C.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Mockel, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2251.

successivement, et un passage par un intermédiaire carbocationique plan autorisant une rotation autour de la liaison C₂-C₃ du butène justifie le mélange *cis-trans* obtenu.

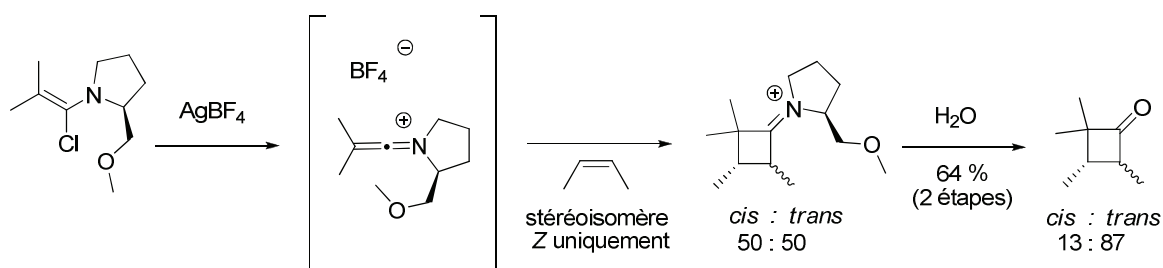


Schéma III-29 – Perte de l'information stéréochimique de l'alcène de départ.

C. Les cyclobutanones : autres synthèses et réactivité

La dernière partie de ce chapitre a pour but de montrer l'importante diversité existante autour des cyclobutanones.

La synthèse de ces dernières est particulièrement directe à partir des cétènes comme nous l'avons vu juste au-dessus. Nous allons ici voir rapidement quelques méthodologies récentes totalement différentes qui méritent d'être citées.

Les cycles à quatre peuvent également être formés par des agrandissements de cycles à trois chaînons, ou des contractions de cycles à cinq chaînons. Dans le premier cas, l'énergie liée à la tension de cycle est quasi identique entre réactif et produit, dans l'autre, il est nécessaire de fournir de l'énergie pour forcer la création d'une structure tendue.

L'utilisation de catalyseurs organométalliques chiraux peut alors permettre d'obtenir des résultats intéressants en termes d'efficacité et de sélectivité. L'équipe du professeur Trost a pu obtenir ainsi des cyclobutanones gem-disubstituées chirales avec de très bons excès énantiomériques, avec l'utilisation de palladium et de ligand chiraux (**Schéma III-30**).⁹⁰

⁹⁰ Trost, B. M.; Yasukata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7162.

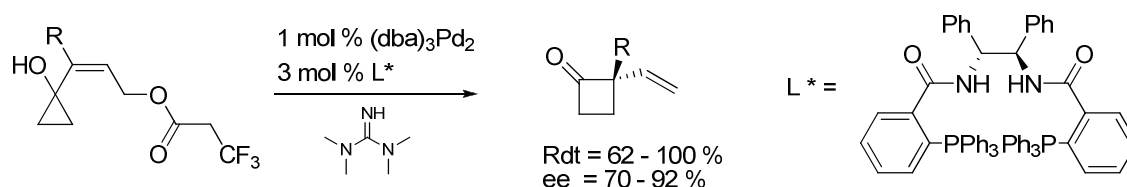


Schéma III-30 – Agrandissement de cycle énantiosélectif pour la synthèse de cyclobutanone.

L'utilisation de catalyseurs organométalliques pour la synthèse de structures originales est une approche importante. En 2004, l'équipe de Malacria et Fensterbank a décrit les effets de chlorure de platine (II) catalytique sur des ène-ynamide-1,7, fournissant après hydrolyse acide, des dérivés de cyclobutanones (**Schéma III-31**).⁹¹

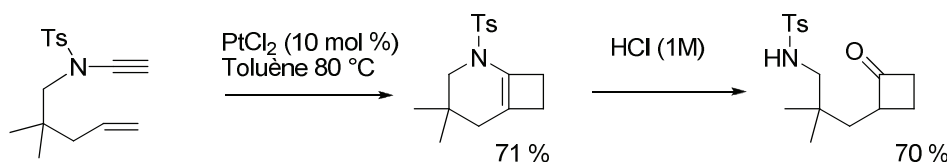


Schéma III-31– Cycloisomérisation catalysée par un complexe de platine (II).

Cinq ans plus tard, l'équipe de Cossy et Meyer a repris ce travail en le développant avec des catalyseurs à l'or, permettant le même type de réactions que le platine, dans des conditions plus douces.⁹²

Le développement de nouvelles méthodologies basées sur l'utilisation de micro-ondes est aussi parmi les sujets importants actuels. A l'heure de la chimie verte, de l'économie d'atomes et d'énergie, les micro-ondes permettent de nouvelles transformations intéressantes. Ainsi en 2009, la formation de cyclobutanones α -carbonylés a été décrite en mélangeant une 2-diazo-1,3-cyclopentadione avec un nucléophile (alcool, amine ou thiol) dans le toluène (**Schéma III-32**).⁹³

⁹¹ (a) Marion, F.; Coulomb, J.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1509. (b) Marion, F.; Coulomb, J.; Servais, A.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3856.

⁹² Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1809.

⁹³ Presset, M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 415.

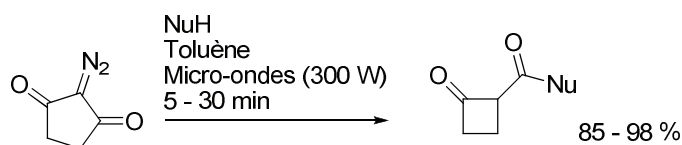


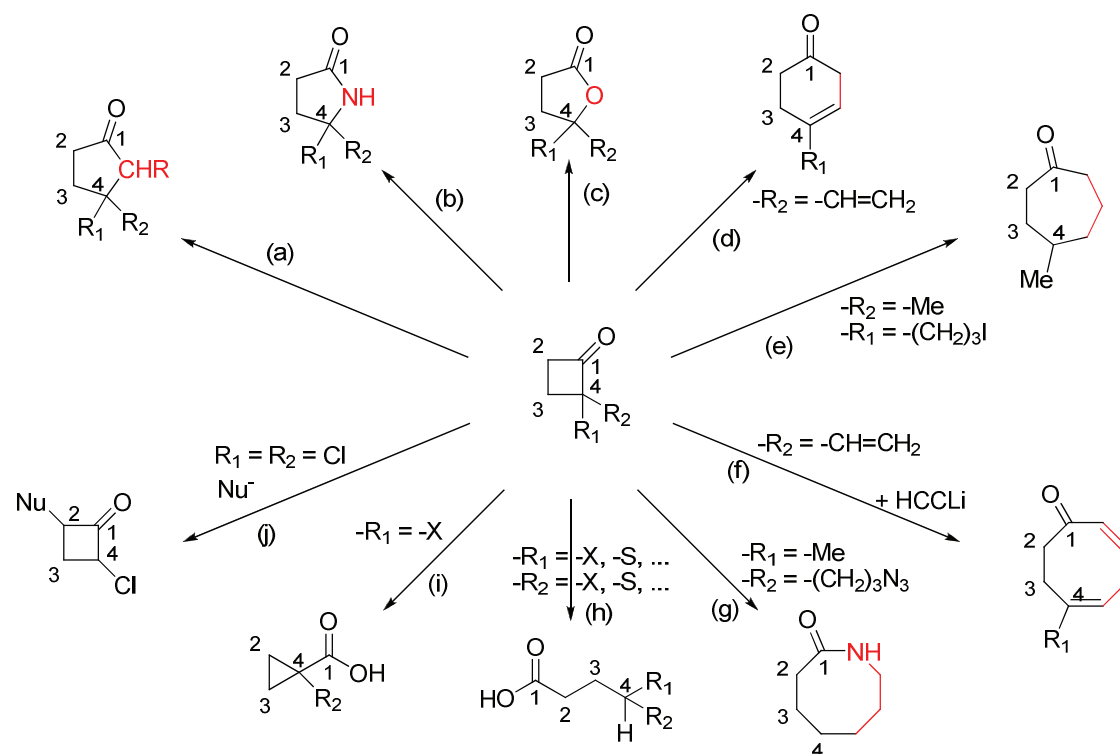
Schéma III-32 – Réarrangement de Wolff pour la synthèse de cycle à 4.

S'il n'existe pas une seule bonne et unique manière de synthétiser des cyclobutanones, il n'en existe pas non plus une seule de les faire réagir. Afin de ne pas nous perdre dans un listing interminable des différentes réactivités possibles des cyclobutanones, nous avons voulu montrer dans le **schéma III-33** l'étonnante diversité de réactions accessibles à partir d'un motif relativement simple en apparence.

Des références sont données pour chaque exemple, mais toutes ces transformations ont fait l'objet de nombreuses études, tant pour la diversification des substrats, que pour la régiosélectivité, ou même la stéréosélectivité des réactions.

Conclusion

De nombreuses autres méthodes existent pour former ces cycles tendus à quatre chaînons que nous n'avons pas abordées: photocyclisation par voie radicalaire, cyclisation ionique, catalyse organométallique... les chimistes ont en effet bien compris l'importance de développer de nombreux modes d'accès à des dérivés de cyclobutanes fonctionnalisés à n'importe quelle position, car ce sont des outils de synthèses puissants de par leur structure et leur réactivité particulière. Grâce au **schéma III-33** nous montrant les possibilités de transformations, notamment liées au gain d'énergie lors de la perte du cycle à quatre chaînons, nous pouvons apprécier l'important développement qu'a connu la chimie des cycles à quatre chaînons au cours de ces quarante dernières années.



- (a) Reeder, L. M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3306.
- (b) Bartmann, W.; Beck, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 2, 751.
- (c) Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2633.
- (d) Danheiser, R. L.; Martinez-Davila, C.; Sard, H. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3943.
- (e) Ziegler, F. E.; Kover, R. X.; Yee, N. N. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5155.
- (f) Gadwood, R. C.; Lett, R. M.; Wissinger, J. E. *J. Am Chem. Soc.* **1986**, 108, 6343.
- (g) Kim, S.; Joe, G. H.; Do, J. Y. *J. Am Chem. Soc.* **1993**, 115, 3328.
- (h) Conia, J. M.; Salaün, J. R. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 33.
- (i) Chen, B.-C.; Ngu, K.; Guo, P.; Liu, W.; Sundeen, J. E.; Weinstein, D. S.; Atwal, K. S.; Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6227.
- (j) Bartlett, P. D.; Ando, T. *J. Am Chem. Soc.* **1970**, 92, 7518.

Schéma III-33 – Utilisation des cyclobutanones en synthèse.

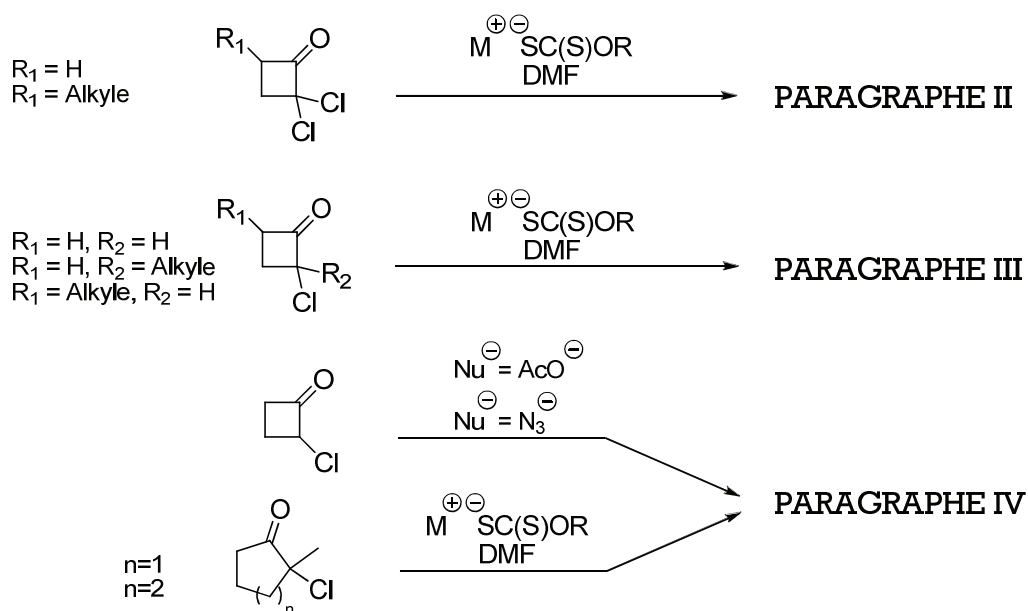
CHAPITRE 4

UNE NOUVELLE REACTIVITE PROPRE AUX CYCLOBUTANONES

Introduction

L'utilisation de la chimie radicalaire des xanthates sur les cyclobutanones était un bon moyen selon nous de fonctionnaliser aisément ces substrats d'intérêt majeur, en vue de créer des synthons dérivés de cyclobutanes originaux. Pour cela, il était intéressant de pouvoir créer des xanthates de cyclobutanones, afin d'enrichir le vaste champ d'applications de la chimie des cycles à quatre chaînons.

Tout ceci va nous mener dans une intéressante étude mécanistique, qui se déroulera comme suit :



I. Origine de nos travaux

A. Premier essai de substitution

Si la formation de xanthates primaires est aisée à partir de composés halogénés primaires par simple substitution nucléophile, il est moins facile d'obtenir un xanthate secondaire par cette méthode.

Les premiers essais ont été effectués par le Docteur Quiclet-Sire, dans le but d'obtenir des xanthates originaux de cyclobutanones par substitution nucléophile.

Le chapitre précédent a montré qu'il existe aujourd'hui de bonnes méthodes de synthèses des 2,2-dichloro-cyclobutanones **IV-1**, en effectuant une réaction de cycloaddition [2+2] entre un dichlorocétène (généré *in-situ*) et une oléfine présente dans le milieu (**Schéma IV-1**).

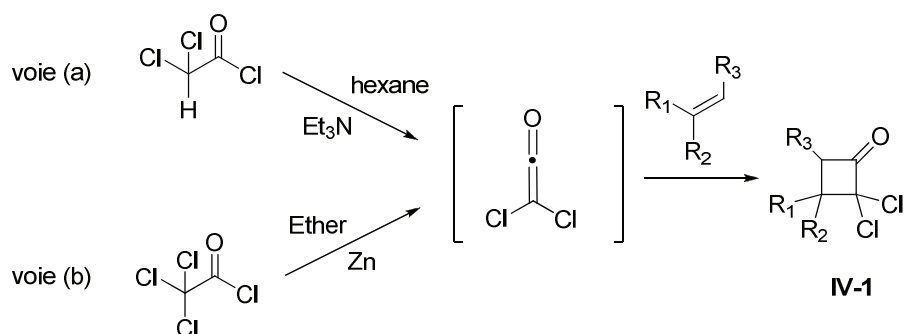


Schéma IV-1 – Voies d'accès aux cyclobutanones **IV-1**.

Dans un premier temps, la voie (a)⁹⁴ du précédent schéma avait été envisagée, pour générer les cétènes dichlorés, mais la voie (b) s'est avérée plus fiable et reproductible, et surtout plus simple à mettre en œuvre. C'est celle qui a donc été choisie pour former tous nos substrats de départ, avec une activation du zinc par sonication,⁹⁵ méthode plus simple que l'utilisation du couple zinc-cuivre auparavant couramment utilisé.⁹⁶

La première tentative de substitution a donc été effectuée sur ce type de structures afin d'obtenir des produits de mono- ou de di-substitution géminal du chlore. Au lieu de cela, un produit d'isomérisation **IV-2** a été observé, avec formation d'un seul diastéréoisomère (**Schéma IV-2**).

⁹⁴ Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5257.

⁹⁵ Mehta, G.; Rao, H. S. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 991.

⁹⁶ Brady, W. T.; Liddell, H. G.; Vaughn, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 626.

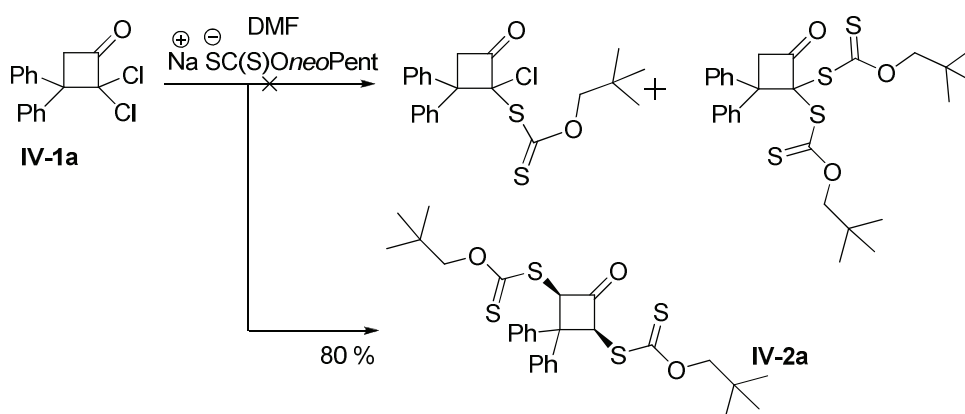


Schéma IV-2 – Premier essai de S_N du chlore par le sel de xanthate.

Ce résultat dans un premier temps surprenant, devait en fait être lié à certaines réactivités propres aux 2-halogéno cyclobutanones, connue sous le nom de *cine*-réarrangement et *cine*-substitution.⁹⁷

B. Précédents dans la littérature : cine-réarrangement et cine-substitution

Le terme de *cine*-substitution est utilisé pour décrire une substitution nucléophile de 2-halogéno-cyclobutanone, où le nouveau substituant se trouve lié à la position 4.⁹⁸ Deux mécanismes ont été envisagés pour expliquer ce type de réaction : un mécanisme de type énolate/bicyclobutanone (voie 1), ou un mécanisme de type énol/paire d'ions (voie 2) (**Schéma IV-3**).⁹⁷

⁹⁷ Martin, P.; Greuter, H.; Rihs, G.; Winkler, T.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, 64, 2571.

⁹⁸ Le terme utilisé de *cine*-substitution est en fait en contradiction avec la terminologie IUPAC, ces réactions devraient normalement s'appeler des *tele*-substitutions. Voir : Suwinski, J.; Swierczek, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1639. Nous conserverons toutefois cette dénomination erronée dans la suite, puisque c'est celle qui est communément utilisée dans la littérature.

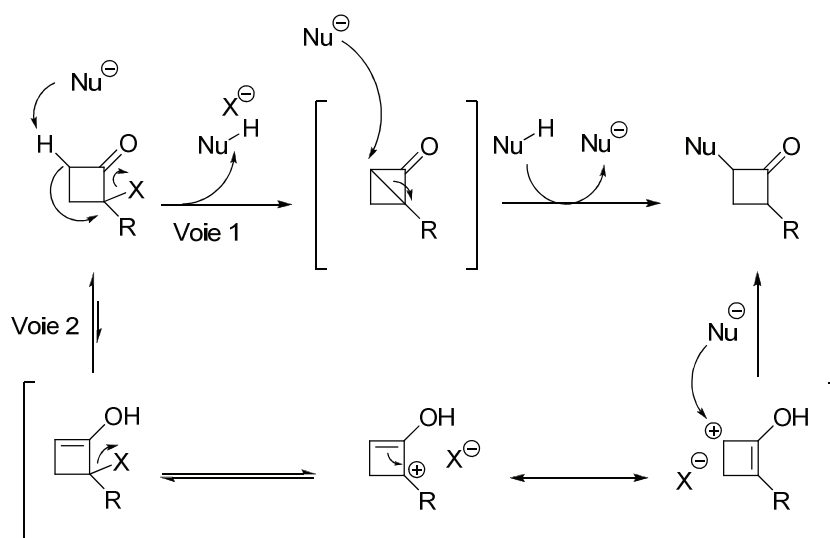


Schéma IV-3 - Mécanismes possibles de cine-substitution.

Si maintenant aucun nucléophile n'est présent dans le milieu, un *cine*-réarrangement peut avoir lieu dans des conditions de catalyse basique (en présence par exemple de triéthylamine) (**Schéma IV-4**).⁹⁹

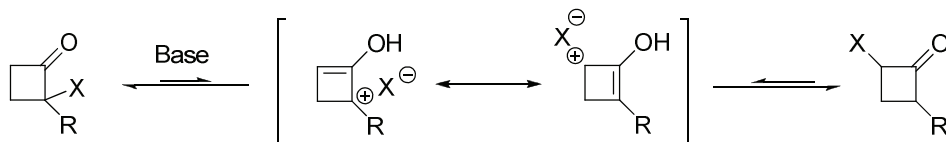
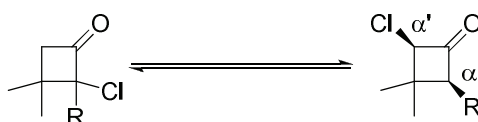


Schéma IV-4 - Mécanisme de cine-réarrangement.

Suivant la nature du substituant R, plus ou moins électroattracteur, les *cine*-réarrangements sont plus ou moins efficaces. Son influence est visible sur le **tableau IV-1**. Un substituant électroattracteur (entrée (a) et (b)) favorise un produit de *cine*-réarrangement (α, α'), contrairement à des groupements électrodonneurs.^{99,100} En effet, d'après le mécanisme présenté au **schéma IV-4**, la présence d'attracteurs va défavoriser la formation d'un carbocation en α , en faveur d'un carbocation en α' .

⁹⁹ Karrenbrock F.; Schafer H. J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1521.

¹⁰⁰ Martin P.; Greuter H.; Bellus D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5853.



	- R	α, α :	α, α'
(a)	- CH ₂ CCl ₃	0 :	100
(b)	- Cl	0 :	100
(c)	- Me	57 :	43
(d)	- (CH ₂) ₂ CHMe ₂	15 :	85

Tableau IV-1 – Influence du groupement R.

D'un point de vue stéréochimique, un seul produit de réarrangement *cis* est obtenu dans ces transformations, ce qu'il était maintenant nécessaire de confronter à nos résultats.

II. Etude de la réactivité des dichloro-cyclobutanones

A. Exemplification : variation de substituants en position 3

Si des isomérisations ont déjà été décrites lors de substitutions de 2,2-dichloro-cyclobutanones, jamais les deux chlores n'avaient encore été déplacés.¹⁰¹ Dans le cadre du développement de la chimie des xanthates, cette découverte s'avère très intéressante car elle permet la formation d'un di-xanthate pouvant générer deux radicaux secondaires stabilisés.

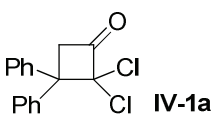
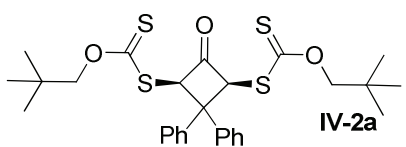
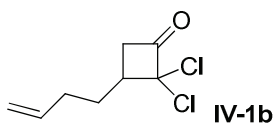
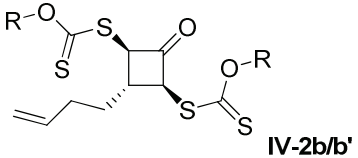
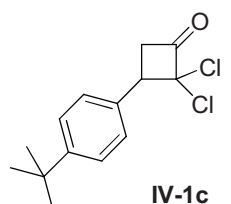
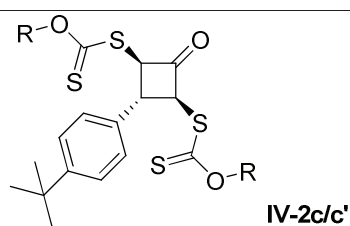
Avant d'aller plus loin dans la compréhension de cette réaction, il s'agissait tout d'abord de vérifier que tout cela n'était pas lié à une réactivité totalement particulière substrat-dépendante, et cette transformation a alors été exemplifiée avec des 2,2-dichloro-cyclobutanones, différemment substituées en position 3, dans les mêmes conditions de réactions (concentration = 1 mol.L⁻¹ dans le DMF, 2,5 éq. de nucléophile dans le milieu).

¹⁰¹ Bellus, D.; Martin, P.; Greuter, H.; Steiner, E. *Chimia*, **1980**, 34, 238.

Les résultats sont très satisfaisants et sont répertoriés dans le **tableau IV-2**.¹⁰² (Le sel de xanthate de néo-pentyle n'a été utilisé que pour permettre une simplification des spectres RMN).

La stéréochimie relative des molécules obtenues n'a pas pu être déterminée par une simple analyse des constantes de couplages sur un spectre RMN ^1H , vu le peu de différence entre les constantes $J^3_{\text{H-H cis}}$ et $J^3_{\text{H-H trans}}$ (de l'ordre de 8 à 10 Hz pour les deux).

Il est dans un premier temps intéressant de noter que pour toutes les transformations **IV-1** \rightarrow **IV-2** effectuées, sauf pour la dernière entrée du **tableau IV-2**, le produit attendu est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Cela est d'autant plus remarquable pour les cyclobutanones non-identiquement disubstituées en position 3, qui peuvent alors se trouver sous la forme de quatre diastéréoisomères, contre deux (*cis* ou *trans*) pour les autres.

	Réactif (IV-1)	Produit (IV-2)	Rendement
a	 IV-1a	 IV-2a	80 %
b	 IV-1b	 IV-2b/b'	R= éthyle 84 %
b'			R= néo-pentyle 50%
c	 IV-1c	 IV-2c/c'	R= éthyle 84 %
c'			R= néo-pentyle 73%

¹⁰² Heng, R.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3613.

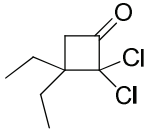
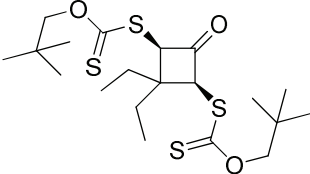
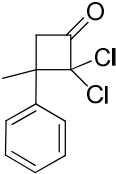
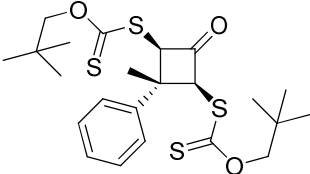
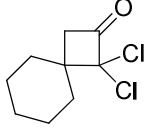
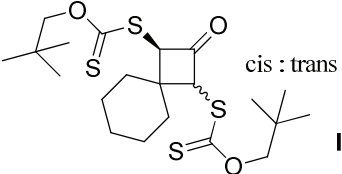
d	 IV-1d	 IV-2d	71 %
e	 IV-1e	 IV-2e	81 %
f	 IV-1f	 IV-2f cis : trans (65 : 35)	75%

Tableau IV-2 – Substitution des dichlorocyclobutanones.

Il est légitime d'imaginer que le seul diastéréoisomère obtenu soit alors celui qui minimise les gênes stériques et qui soit par ailleurs en accord avec les résultats de la littérature concernant les *cine*-réarrangement évoqué ci-dessus ; c'est-à-dire avec les substituants en position 2 et 4 en « *cis* », le substituant éventuellement le plus gros en position 3 en « *trans* ». Il nous a été possible d'effectuer une diffraction de rayons X sur le composé **IV-2d**, afin de vérifier cette stéréochimie (**Schéma IV-5**).

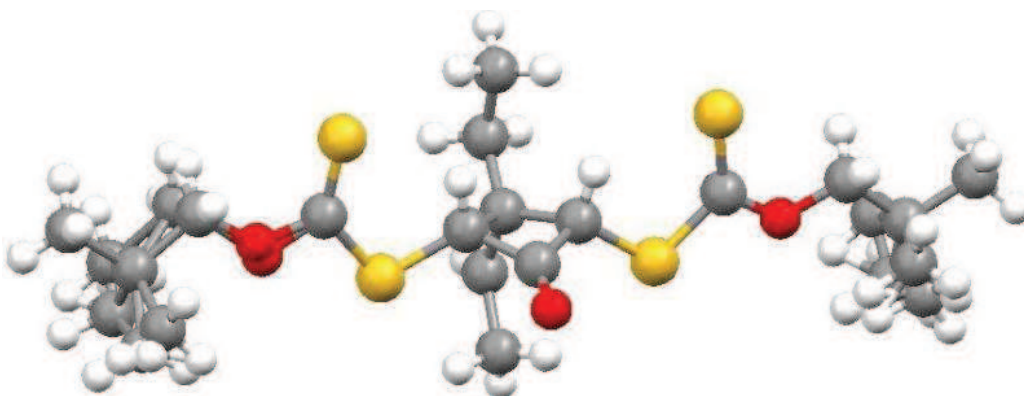


Schéma IV-5 – Confirmation de la stéréochimie par analyse structurale de **IV-2d** par diffraction des rayons X.

Si la position 3 des cyclobutanones semble facilement modifiable dans cette transformation, elle soulève tout de même certaines questions, concernant l'encombrement possible de la position 4, l'importance de la présence du second chlore, ainsi que les types de nucléophiles utilisables. Autant de questions qui pourraient apporter un début de réponse quant au mécanisme exact mis en jeu.

B. Effet de substituants en position 4

Afin d'obtenir d'autres indices mécanistiques, les différences de réactivité dans les mêmes conditions avec des substrats plus encombrés ont été étudiées. Les nombreuses cyclobutanones dichlorées déjà décrites dans la littérature ont fourni un vaste éventail de substrats de départ.

Dans un premier temps, notre intérêt s'est porté sur les cyclobutanones substituées par un méthyle sur la position 4. Ainsi, à partir du composé **IV-3a**, un résultat différent menant à un mélange de deux produits avec monosubstitution de chlore a été obtenu. Le déplacement chimique du proton en alpha de la cétone (aux alentours de 5 ppm) nous confirmait déjà de manière certaine que nous étions face à un cas de *cine*-substitution ou de *cine*-réarrangement (proton déblindé au pied d'un chlore ou d'un xanthate, en α d'une cétone, **IV-4a** ou **IV-4a'**) (*Schéma IV-6*).

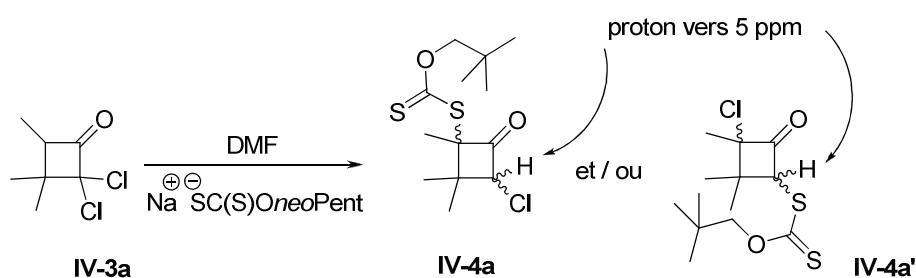


Schéma IV-6 - Monosubstitution du chlore.

Cependant, une incertitude persistait quant à la structure du produit obtenu. De nombreuses tentatives de réduction chimique (réduction à l'acide hypophosphoreux avec de l'AIBN, à l'acide acétique en présence de zinc, de fer, ou de nickel,...) et

électrochimique sélective du chlore ou du xanthate ont été menées, mais n'ont abouti à aucun résultat concluant, à cause de leur très proche potentiel de réduction. De plus, un milieu basique ou acide aurait pu entraîner des réactions parasites de réarrangement ou d'ouverture sur une structure relativement encombrée et tendue comme celle-ci, et présentant des substituants électroattracteurs.

Une autre possibilité envisageable est la transformation du dithiocarbonate en thiocarbonate, engendrant une modification de l'environnement électronique du H en α du groupement soufré. Une telle transformation peut être réalisée par ozonolyse, comme l'ont montré les travaux réalisés au laboratoire par le Docteur Quiclet-Sire.¹⁰³

Cette technique impliquant une réaction en milieu neutre nous permettrait d'éviter tout risque d'isomérisation ou de *cine*-réarrangement.

Il s'avère que cette ozonolyse sur une fonction xanthate entraîne une variation de déplacement chimique conséquente (d'environ 0,5 ppm), dans le spectre RMN ^1H , du proton en α du groupement soufré. Grâce à cela, nous étions en possession d'une méthode sûre et en milieu neutre pour distinguer nos deux régioisomères (*Schéma IV-7*)

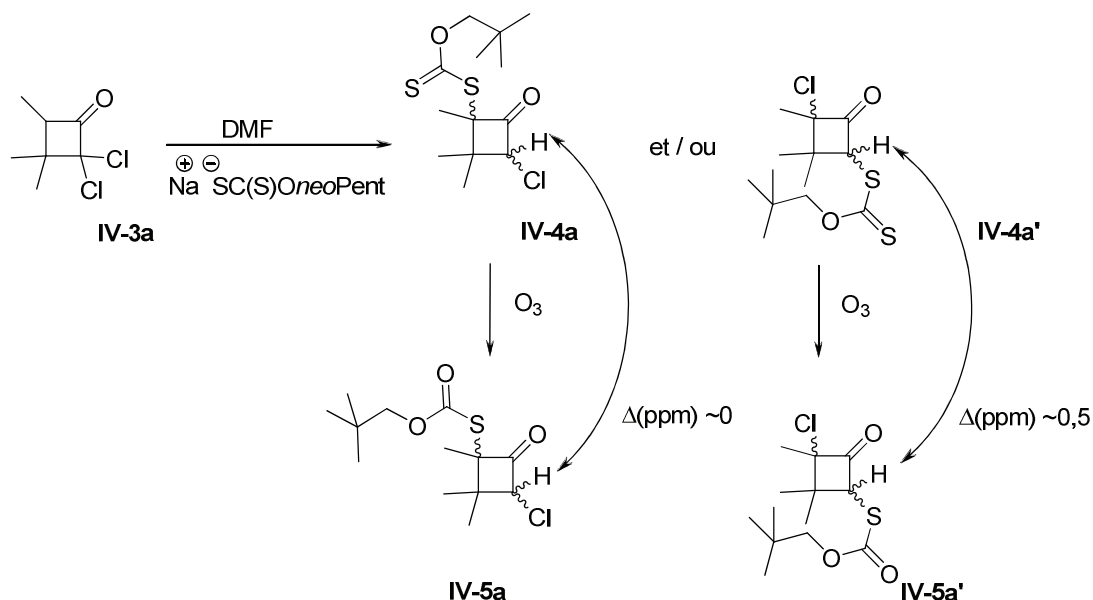
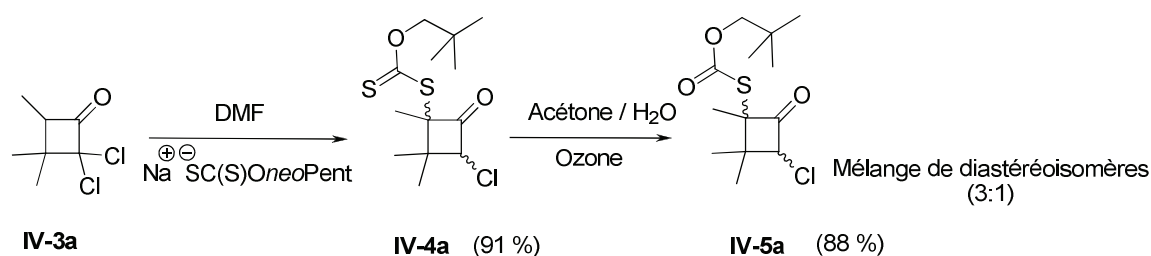


Schéma IV-7 – Ozonolyse du xanthate.

¹⁰³ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 543.

Après ozonolyse, nous avons pu constater que les déplacements chimiques des protons les plus déblindés sont restés identiques. Ceci nous permet de conclure que le produit obtenu est bien celui d'une *cine*-substitution par le sel de xanthate, donnant le xanthate **IV-4a**, et que le mélange des deux produits est donc un mélange de diastéréoisomères (*Schéma IV-8*).



*Schéma IV-8 – Détermination de la structure de **IV-3a** par ozonolyse du xanthate.*

Ce résultat encourageant a été confirmé sur quelques autres substrats de type 2,2-dichloro-4-alkyl-cyclobutanone, avec des rendements de substitution toujours excellents (*Tableau IV-3*).

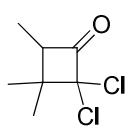
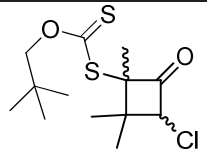
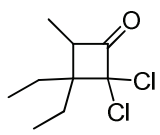
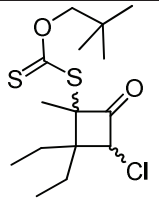
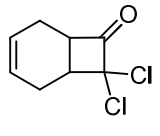
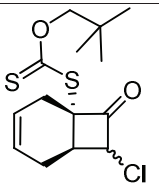
	Réactif (<i>IV-3</i>)	Produit (<i>IV-4</i>) (ratio des 2 diastéréoisomères)	Rdt
a	 IV-3a	 IV-4a (3 : 1)	91 %
b	 IV-3b	 IV-4b (7 : 3)	94 %
c	 IV-3c	 IV-4c (5 : 3)	60 %

Tableau IV-3 – Monosubstitution de 2,2-dichloro-4-alkyl-cyclobutanone.

C. Proposition de mécanisme

Ces résultats ont permis d'aboutir à l'hypothèse suivante : la première substitution dans la formation des di-xanthates **IV-2** doit être le résultat d'une *cine*-substitution, et cela aboutirait ainsi à un premier intermédiaire de type 2-chloro-4-xanthyl-cyclobutanone, non isolé dans la première série d'expérience, car ce dernier évoluerait directement vers une 2,4-dixanthyl-cyclobutanone. Cette seconde substitution semble maintenant impossible en l'absence de proton en α de la cétone et au pied du xanthate, et nous pouvons donc affirmer que cet hydrogène joue un rôle primordial dans le mécanisme de formation des 2,4-dixanthates.

En nous basant sur les mécanismes proposés pour les *cine*-substitutions au **schéma IV-3**, deux voies différentes peuvent de la même façon être envisagées : un mécanisme de type énol/paire d'ions (voie 1), ou un mécanisme de type énolate/bicyclobutanone (voie 2) (**Schéma IV-9**).

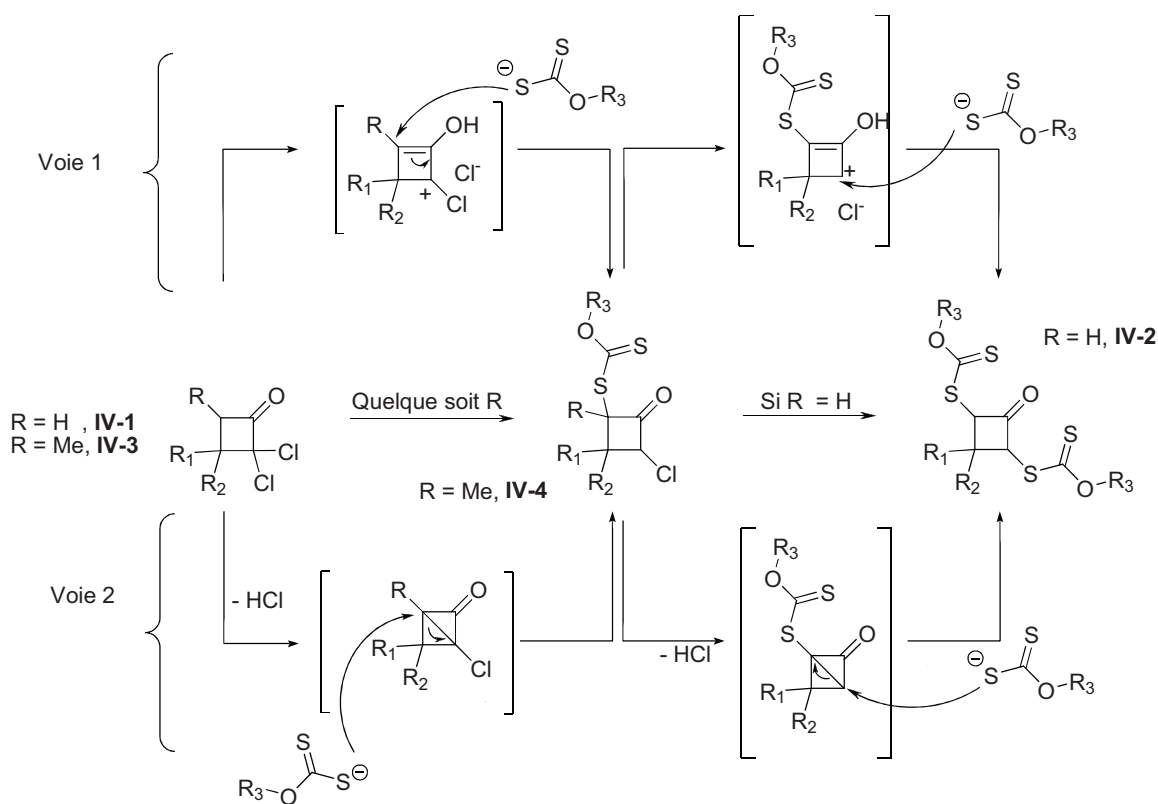


Schéma IV-9 – Mécanismes proposés pour la substitution de dichlorocyclobutanone.

Quel que soit le mécanisme envisagé pour la formation de ce composé, il est maintenant évident que le nombre d'hydrogènes en position 4 conditionne les possibilités de substitution. Suivant cette idée, il devrait être possible de prédire que l'absence de protons sur la position 4 impliquerait une impossibilité de substitution par les mécanismes décrits ci-dessus.

Afin de valider cette hypothèse la 2,2-dichloro-3,3,4,4-tétraméthyl-cyclobutanone¹⁰⁴ **IV-6** a été synthétisée, et mise en réaction dans les mêmes conditions que précédemment. Conformément à nos attentes, aucune réaction de substitution n'a eu lieu dans ce cas-là (*Schéma IV-10*).

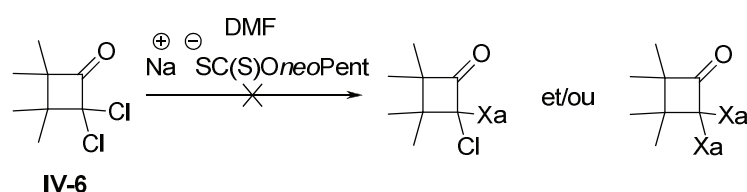


Schéma IV-10 – Réactivité nulle de la dichlorocyclobutanone tétra-substituée.

Nous avons ainsi pu déterminer que les hydrogènes en position 4 jouent un rôle essentiel pour cette nouvelle transformation. Le fait qu'aucun produit de substitution sur **IV-6** ne soit visible nous indique que la substitution directe du chlore est une voie quasi-inexistante.

Si la position 3 est a priori libre de toutes substitutions, nous pouvions légitimement nous poser la question sur le rôle des deux chlores en position 2.

¹⁰⁴ Bak, D. A.; Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 107.

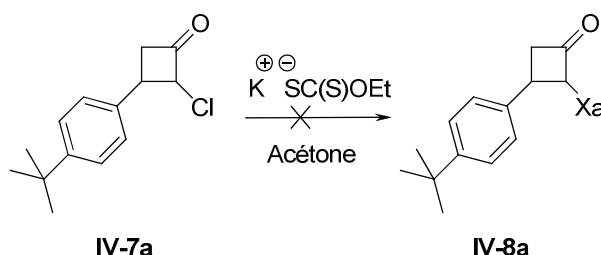
III. Etude des monochlorocyclobutanones

A. Historique

Le second chlore joue en effet un rôle encore à déterminer dans la transformation de **IV-1** et **IV-3** en **IV-2** et **IV-4** respectivement. Pour s'en convaincre, il suffit de s'intéresser à un substrat mono-chloré dans des conditions similaires.

La réduction partielle des dichlorocyclobutanones en chlorocyclobutanone peut s'effectuer dans l'acide acétique en présence de zinc, à température ambiante.¹⁰⁵ Peu d'exemples sont décrits, (comparativement au nombre d'exemples de cyclobutanones dichlorées), car la réduction totale en cyclobutanone peut être accessible relativement aisément sur certains substrats. Le premier chlore étant normalement plus facile à réduire que le second, il doit être tout de même possible d'obtenir le produit de monoréduction.

De précédents travaux au laboratoire font note de l'incapacité de substituer par le sel de xanthate une cyclobutanone comme la 2-chloro-3-(4-*tert*-butylphényl)-cyclobutanone **IV-7a** dans des conditions classiques de substitution nucléophile utilisées pour obtenir le xanthate correspondant **IV-8a** (*Schéma IV-11*).



*Schéma IV-11 – Inertie de **IV-7a** vis-à-vis du sel de xanthate.*

La grande réactivité des cyclobutanones dichlorées est à opposer à l'absence totale de réactivité des cyclobutanones monochlorées. L'étude de la formation de xanthates de cyclobutanones avait déjà été effectuée par Grégory Binot lors de sa thèse au

¹⁰⁵ Brady, W. T.; Norton, S. J.; Ko, J. *Synthesis*, **1983**, 12, 1002.

laboratoire.¹⁰⁶ Il en est ressorti que la substitution directe de chlorocyclobutanone semblait très difficile, et un nombre important d'étapes était nécessaire afin d'obtenir le produit désiré. Un passage par une réduction totale de la cyclobutanone, suivie de la formation de l'éther d'énol silylé afin de permettre la monobromation du substrat, puis finalement la substitution du nouvel halogène par le sel de xanthate.¹⁰⁷ (*Schéma IV-12*)

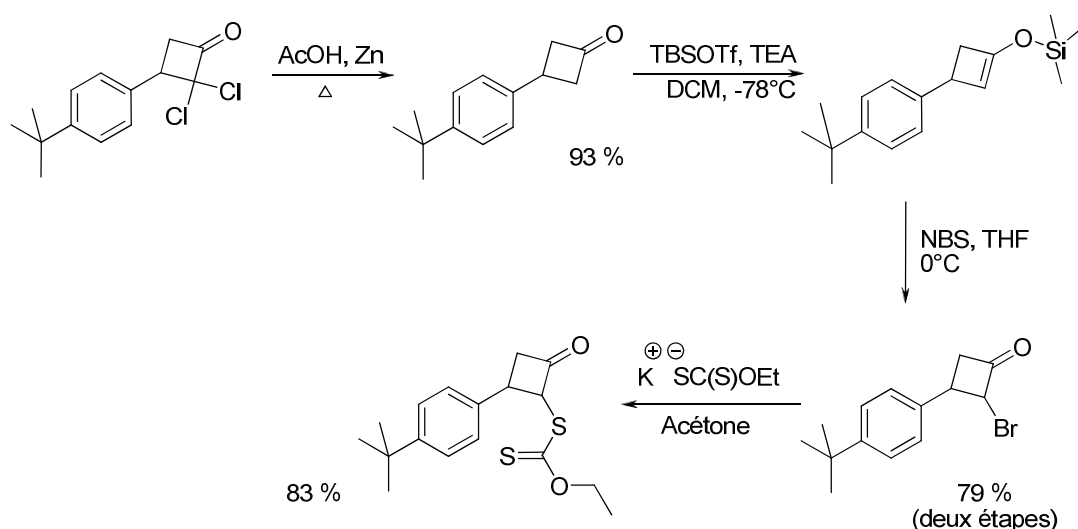


Schéma IV-12 – Synthèse des xanthates de cyclobutanones par G. Binot.

Le rendement global de la transformation restait néanmoins honorable, avec près de 60 % après 4 étapes, mais les réactions étaient longues et onéreuses, et la substitution directe de la monochlorocyclobutanone, accessible par réduction partielle dans l'acide acétique en présence de zinc à température ambiante, avoisinait 10 % de transformation.

B. Effet de l'ajout d'une base dans la substitution

En analysant toutes les données à notre disposition, nous pouvions penser que la différence de réactivité vis-à-vis du sel de xanthate entre les 2-chloro-cyclobutanones **IV-3** et les 2-chloro-4-xanthyl-cyclobutanones (intermédiaire **IV-4** proposé dans le mécanisme au *schéma IV-9*) pouvait être due à la présence de cette fonction xanthate, permettant de favoriser le départ du proton en position 4 en stabilisant la base conjuguée.

¹⁰⁶ Thèse de l'Ecole Polytechnique de Grégory Binot, **2004**.

¹⁰⁷ Binot, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7703.

Si les cyclobutanones monochlorées ne pouvaient pas être substituées, cela était donc peut-être dû à la faible acidité du proton en position 4. L'idée nous est alors venue d'ajouter une base dans le milieu réactionnel afin d'aider à l'arrachement de ce proton en α de la cétone, tout comme les *cine*-réarrangements peuvent être catalysés par la triéthylamine (**Schéma IV-4**).

Le premier essai fut très encourageant : l'addition de 1,7 équivalent de triéthylamine dans le DMF a permis d'obtenir en 4 heures 62% de produit de substitution **IV-8b** par le sel de xanthate sur la 2-chloro-3,3-diéthylcyclobutanone **IV-7b**, alors que l'expérience témoin sans base ajoutée, n'avait montré aucune transformation (**Schéma IV-13**).

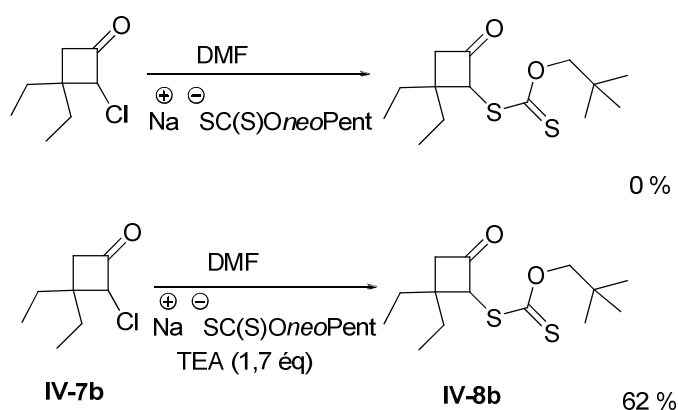


Schéma IV-13 – Substitution de **IV-7b** par le sel de xanthate.

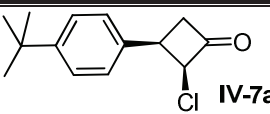
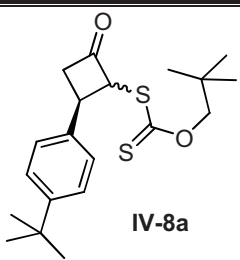
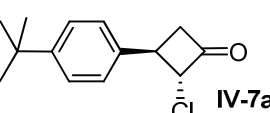
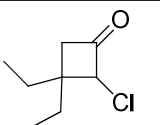
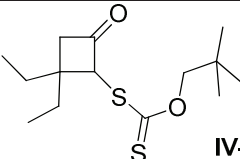
Un système efficace a donc été cherché afin de permettre la substitution directe de la chlorocyclobutanone **IV-7b**, en faisant varier base et solvant. L'acétone et l'acétonitrile ont également été envisagés, mais ont montré des cinétiques de réactions bien plus lentes. Les réactions ont donc été conservées dans le DMF, et plusieurs bases ont été testées. Le **tableau IV-4** rapporte les résultats obtenus après variations des conditions expérimentales.

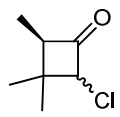
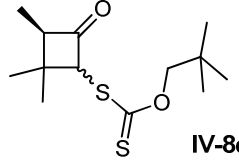
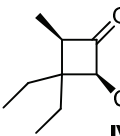
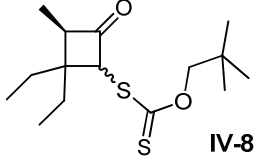
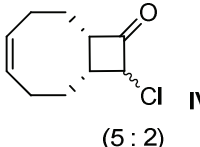
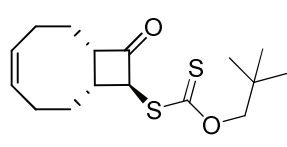
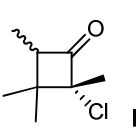
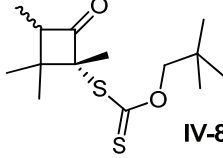
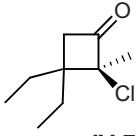
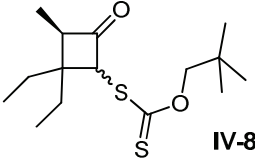
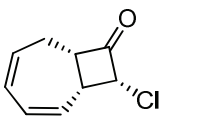
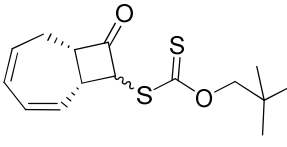
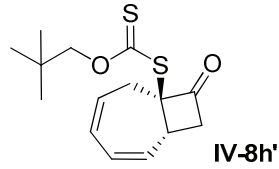
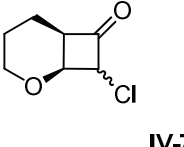
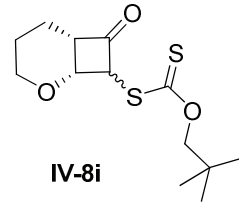
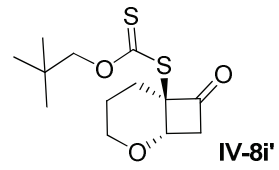
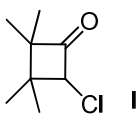
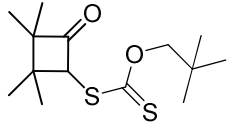
	Base	Equivalent	Temps	Rendement
(1)	Aucune		4 h	0 %
(2)	TEA	1,7	4 h	62 %
(3)	DIPEA	6	24 h	62 % (conversion incomplète)
(4)	DMAP	0.8	1 h 30	30 % (taux de conversion RMN)
(5)	DMAP	0.8	6 h	78 % (taux de conversion RMN)
(6)	DMAP	0.8	18 h	100 % (taux de conversion RMN)
(7)	DABCO	0.2	1 h	85 %
(8)	DBU	0.2	7 min	84 %

Tableau IV-4 – Etude de l'efficacité de différentes bases.

L'entrée (3) montre l'inefficacité de la base de Hünig, sûrement du à l'encombrement stérique. Quant aux entrées (4) à (6), elles nous montrent que la DMAP peut être efficace, mais la substitution s'effectue avec une cinétique bien plus lente. Le DBU et le DABCO donnent des résultats très satisfaisants (entrées (7) et (8)), même en quantité catalytique, mais il est plus aisé de contrôler l'avancement de la réaction avec le DABCO, et limiter ainsi la formation de sous-produits issus de réaction avec la base introduite, ce qui explique que nous avons décidé de garder le DABCO comme base catalytique dans la suite de nos expériences.

Cette nouvelle approche permet ainsi la formation de nombreux xanthates de cyclobutanones de manière très aisée (**Tableau IV-5**).

	Cyclobutanone monochlorée (IV-7)	Rdt	Produit de substitution (IV-8)	Rdt
a	 IV-7a	35 %	 IV-8a	71 %
a'	 IV-7a'	61 %		
b	 IV-7b	76 %	 IV-8b	85 %

c	 IV-7c	53 %	 IV-8c	65 %
d	 IV-7d	37 %	 IV-8d	94 %
e	 IV-7e (5 : 2)	97 %	 IV-8e	65 %
f	 IV-7f	60 %	 IV-8f	65 %
g	 IV-7g		 IV-8d	56 % (2 étapes)
h	 IV-7h	46 %	 IV-8h	54 %
			 IV-8h'	26 %
i	 IV-7i	21 %	 IV-8i	61 %
			 IV-8i'	14 %
j	 IV-7j	51 %	 IV-8j	15 % ^a

^a Conversion déterminée par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau IV-5 - Substitution de monochlorocyclobutanones.

Cette méthode est de loin plus efficace que celle qui a pu être utilisée auparavant, menant au xanthate recherché en 2 à 3 h à partir de la cyclobutanone dichlorée avec un meilleur rendement, et utilisant un minimum de réactif.

Les chlorocyclobutanones **IV-7(a-j)** ont été obtenues par monoréduction des composés dichlorés correspondant, exceptées pour les molécules **IV-7f** et **IV-7g**. Ces dernières ont été synthétisées afin de voir l'effet d'une substitution sur la position 2, par réaction du chlorure de 2-chloro-propionyle à reflux dans l'hexane avec de la triéthylamine sur une oléfine. Le cétène formé dans le milieu réactionnel réagit alors avec l'oléfine pour donner une 2-chloro-2-méthyl-cyclobutanone (*Schéma IV-14*).^{108,109}

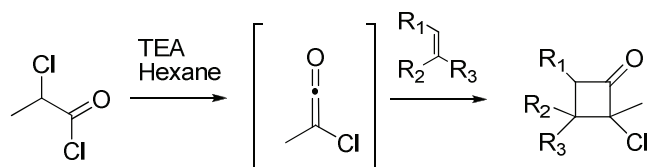


Schéma IV-14 – Synthèse des 2-chloro-2-méthyl-cyclobutanone.

C. Justification mécanistique

L'explication que nous pensons la plus cohérente pour interpréter ces résultats est la suivante : le DABCO permet la formation d'un énolate en concentration suffisante pour permettre le déroulement de la réaction, contrairement au sel de xanthate qui n'est pas assez basique dans ce cas-là. La géométrie de l'énolate permet alors un recouvrement efficace entre l'orbitale π de l'énolate (HO), et la σ^* de la liaison C – Cl. Par ailleurs, le niveau énergétique de la HO est augmentée à cause de la tension de cycle, la rapprochant d'autant plus de l'anti-liante de la liaison carbone – halogène, permettant ainsi une meilleure interaction entre les deux orbitales. Cet enrichissement électronique de l'anti-liante conduit donc à un affaiblissement et un allongement de la liaison C – Cl, permettant ainsi une substitution de l'atome de chlore plus aisée, soit par une S_N2 , soit par une S_N2' .

¹⁰⁸ Brady, W. T.; Roe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1662.

¹⁰⁹ Rey, M. et al. *Helvetica Chimica Acta* **1970**, 53, 417.

Cela justifie donc que dans ces mêmes conditions, la 2-chloro-2-méthyl-3,3-diéthylcyclobutanone **IV-7g** donne un mélange de deux diastéréoisomères **IV-8d**, identiques à ceux obtenus dans la substitution de la 2-chloro-3,3-diéthyl-4-méthylcyclobutanone **IV-7d** (*Schéma IV-15*).⁸

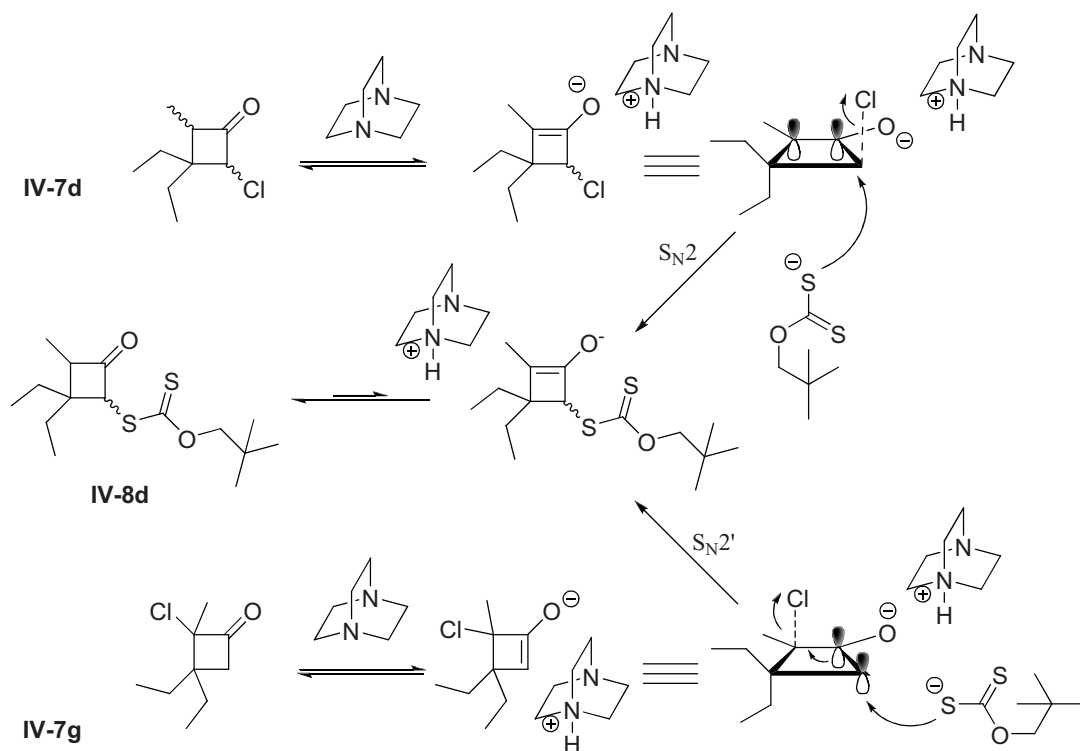


Schéma IV-15 – Substitution des chlorocyclobutanones catalysée par une base.

Cette compétition entre S_N2 et S_N2' peut dans certains cas être clairement visible, avec la formation de deux régioisomères. En effet, dans le cas des composés **IV-7h** et **IV-7i**, il est intéressant de noter que la substitution du chlore n'est pas régiospécifique, contrairement à tous les exemples précédents. Après formation de l'énolate, l'approche du nucléophile sur le carbone sp^2 ou sp^3 doit être relativement proche, menant à un mélange de produits (*Schéma IV-16*).

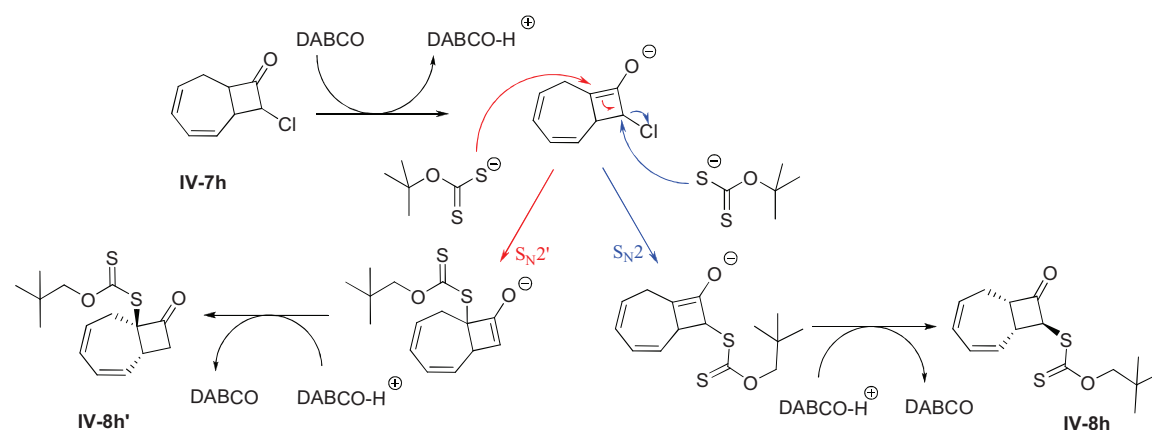


Schéma IV-16 – Formation de régioisomères.

IV. Limites et perspectives

A. Limites de la réaction

L'exemple précédent de la substitution de **IV-7h**, montre le rôle essentiel que joue la conformation du substrat dans la réalisation de la S_N2 ou de la S_N2' .

Dans le cas de la cyclobutanone **IV-9**, un phénomène d'isomérisation de la jonction de cycle *trans* en *cis* a pu être observé si la réduction dans l'acide acétique en présence de zinc n'était pas bien contrôlée, et un équilibre de l'ordre de 3 pour 1 en faveur d'une jonction de cycle *cis* était alors atteint. La mise en réaction du mélange de stéréoisomères ainsi obtenu a permis d'affirmer que le stéréoisomère de jonction de cycle *trans* ne subissait pas du tout la substitution par le sel de xanthate, alors que le composé *cis* avait lui déjà effectué une conversion totale. Le manque de réactivité peut-être imputé dans ce cas-là à une structure plus encombrée, empêchant la base d'approcher du proton en alpha et de former l'énolate nécessaire à la substitution (**Schéma IV-17**).

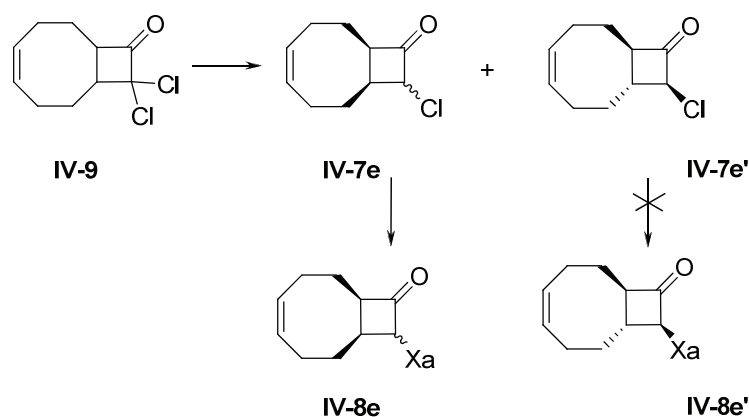


Schéma IV-17 – Différence de réactivité entre produit *cis* et *trans*.

La dernière entrée du **tableau IV-5** montre l'importance de la présence d'un hydrogène en position 4 afin de permettre la substitution du chlore. Dans ce cas, la base ne permet pas de former un énolate sur la 2-chloro-3,3-diméthyl-4,4-diméthyl-cyclobutanone **IV-7j**, qui précéderait l'élimination du chlore. Le manque de réactivité du composé envisagé entraîne par la même occasion une formation peu favorisée de bis-xanthate (**Schéma IV-18**), déjà décrite dans d'autres situations analogues mais bien connue par réaction du diode avec le sel de xanthate.¹¹⁰

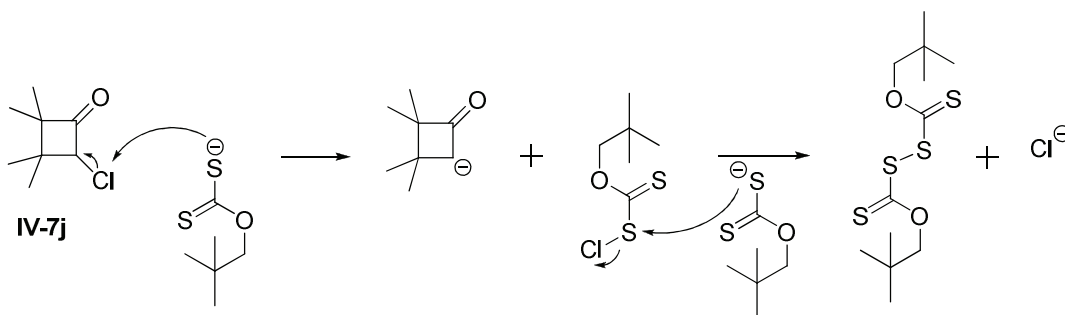


Schéma IV-18 – Mécanisme de formation probable de bis-xanthate.

La réduction partielle des cyclobutanones dichlorées peut par ailleurs être une étape délicate, car le produit de réduction totale pouvait être obtenu dans certains cas.

¹¹⁰ (a) Huszthy, P.; Izso, G.; Lempert, K.; Gyoer, M.; Rockenbauer, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Physical Organic Chemistry* **1990**, 11, 2009. (b) Biilmann, E.; Madsen, E. H. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1914**, 402, 331. (c) Zeise *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1845**, 55, 304.

Dans le cas de **IV-10**, la réduction au zinc s'effectue avec un rendement très faible, car la présence de l'oxygène en position 3 de la cyclobutanone semble fragiliser certaines liaisons promptes à se briser, ce qui peut notamment permettre d'obtenir un produit ouvert sans tension de cycle. (*Schéma IV-19*).

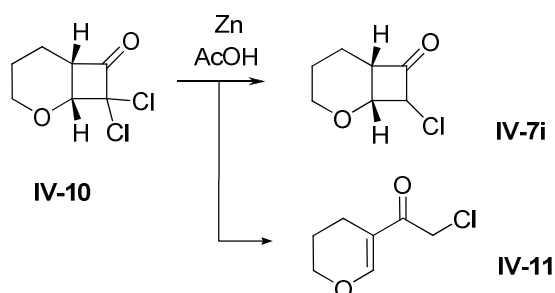


Schéma IV-19 – Fragilisation du cycle à quatre chaînons.

Afin de résoudre ce problème, l'oxygène a été déplacé pour que ses effets électroniques ne soient plus aussi importants sur les liaisons du cycle. Ainsi, la cyclobutanone dichlorée dérivée du 2,5-dihydrofurane **IV-1g** pouvait être réduite sans difficulté en **IV-7k** afin d'effectuer la substitution. Cependant, dans les conditions usuelles, le xanthate attendu n'a pu être obtenu.

La juxtaposition de deux cycles de petites tailles (cinq et quatre chaînons) semble alors ici être la cause de cet échec. En effet, la formation d'un intermédiaire de type énolate dans ce cas-là est bien plus difficile à obtenir à cause de la structure résultante trop tendue.¹¹¹ Pour vérifier cela, un autre essai a été effectué, sur la cyclobutanone dérivé de l'indène **IV-1h**, avec le même résultat (*Schéma IV-20*).

¹¹¹ (a) Snider, B. B.; Walner, M. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3171. (b) Maier, W. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1891.

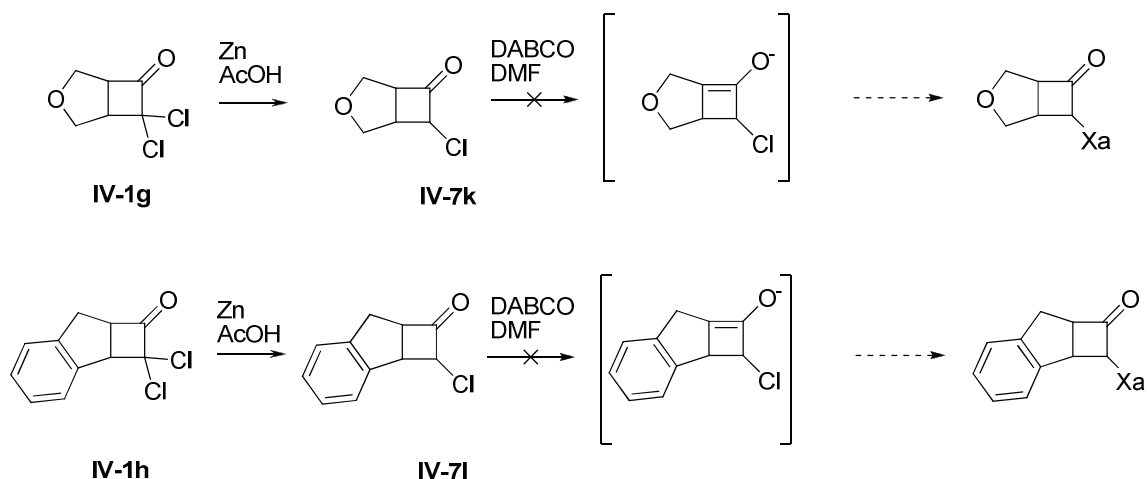


Schéma IV-20 – Limitation due à la trop grande tension de cycle.

Il semblerait donc bien qu'une tension de cycle trop importante empêche le bon déroulement de la substitution : un bicyclic de type [4,2,0] est la limite permettant ce mécanisme, alors qu'un bicyclic [3,2,0] empêche toute réaction.

B. Extension à d'autres nucléophiles

Pour généraliser un peu plus ce travail, nous avons finalement voulu étudier l'influence de divers autres facteurs qui n'ont pas du tout encore été abordés : la taille du cycle aliphatique et la nature du nucléophile.

Comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, des phénomènes de *cine*-substitution sur des cyclobutanones dichlorées ont déjà été décrits, avec un acétate comme nucléophile, et ne remplaçant qu'un seul des deux chlores.

Certes, quelques exemples de substitution de cyclobutanone monochlorée existent, mais ils font intervenir du méthanolate de sodium comme nucléophile (base relativement forte),^{112,113} ou alors, dans un unique exemple décrit à notre connaissance, un nucléophile bien moins basique (l'acétate d'ammonium), mais dans des conditions expérimentales bien moins pratiques que les nôtres (**Schéma IV-21**).^{111a}

¹¹² Brady, W. T.; Hieble, J. P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2033.

¹¹³ Brady, W. T.; Patel, A. D. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4106.

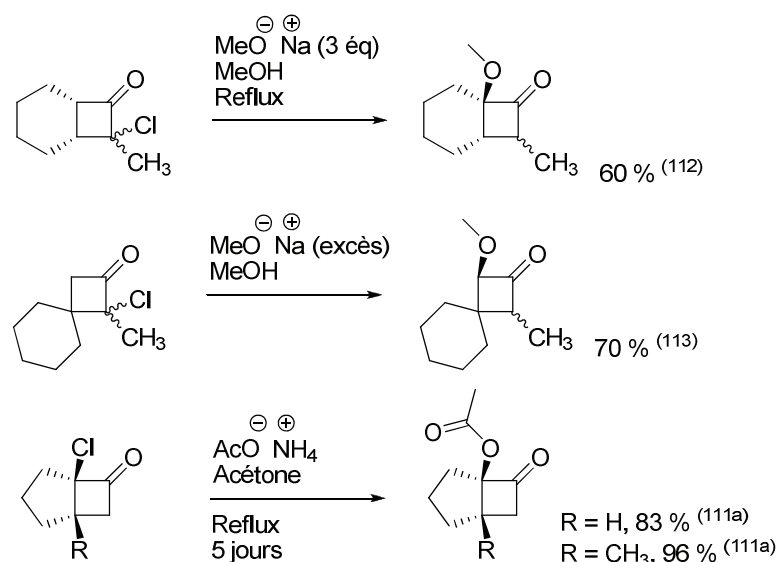
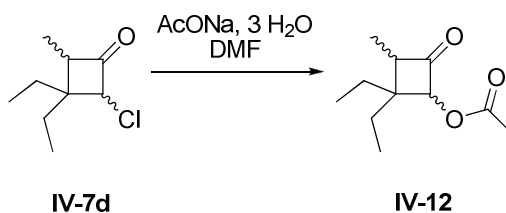


Schéma IV-21 – Substitution d'α-chloro cyclobutanones.

Nous pouvons par ailleurs noter que dans le dernier exemple du **schéma IV-21**, le groupe de Snider a obtenu ici une substitution du chlore sans aucun réarrangement, ce qui est en accord avec nos constatations expérimentales et nos conclusions ; la structure présentée ici est trop tendue pour permettre la formation d'un énol ou d'un énolate. La substitution doit ici s'effectuer par l'intermédiaire d'un composé de type énol/carbocation tertiaire, qui subit alors l'attaque du nucléophile sans migration de la double liaison.

Dans un premier temps, ce type de substitution a été testé sur la cyclobutanone **IV-7d**, dans les mêmes conditions utilisées jusqu'alors, avec comme nucléophile cette fois, de l'acétate de sodium.

Les premières constatations furent encourageantes : dans l'expérience témoin en l'absence de base, la cinétique de la substitution est relativement lente, et la vitesse se trouve grandement accélérée par le DABCO ou le DBU. Les résultats sont regroupés dans le **tableau IV-6**.



Conditions	Temps	Rdt (%) (dia 1 :dia 2)
Sans base	4 h	Conversion incomplète (~80 % de conversion RMN)
DABCO	4 h	91 % (83 :17)
DBU	4 h	90 % (83 :17)
DABCO	1 h 30	85 % (70 :30)
DBU	1 h 30	86 % (70 :30)
DABCO	19 h	94 % (85 :15)
DBU	19 h	91 % (85 :15)

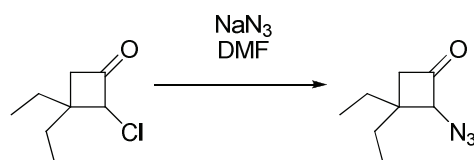
Tableau IV-6 – Tentative de substitution de chlorocyclobutanone par l'acétate de sodium.

Plusieurs conclusions intéressantes peuvent être tirées de ce dernier tableau : là où le sel de xanthate n'arrive pas à effectuer la substitution sans aide d'une catalyse basique, l'acétate seul suffit. Ce dernier étant en effet plus basique que le sel de xanthate, avec un pKa de 4,7 contre 1,6 pour l'acide *O*-éthyl-xanthique, (les pKa des acides *O*-alkyl-xanthiques sont généralement inférieurs à 3), l'énolate est formé en concentration suffisante pour effectuer la réaction de manière significative et former **IV-12**. Ceci confirme le passage par un intermédiaire de type énolate avant la substitution, et s'accorde totalement avec le fait que le méthanolate puisse seul effectuer ce type de réaction (*Schéma IV-21*).

Par ailleurs, l'ajout de bases azotées aux pKa bien plus élevés que l'acétate de sodium permet d'aboutir beaucoup plus rapidement à une transformation quasi-totale du substrat de départ. Un équilibre thermodynamique semble également être atteint après 4 h, (ratio de 70 :30 après 1h30, puis de 85 :15 après 4h), aboutissant à la formation d'un composé majoritaire *cis*.

Des essais de substitution ont également été tentés avec de l'azoture de sodium, cette fois-ci sur le composé **IV-7b**. Les résultats sont relativement similaires à ceux obtenus

précédemment, avec cependant une attention particulière à porter au produit formé. L'azide obtenu étant relativement réactif, il se dégrade très rapidement avec le DBU (base plus forte que le DABCO). Nous avons donc décidé de conserver comme base le DABCO qui était bien mieux toléré par le produit formé (*tableau IV-7*).



IV-7b

IV-13

Conditions	Temps	Rdt (%)
Sans base ; NaN ₃ 1 éq	30 min	Conversion quasi-nulle
DABCO 0,2 éq ; NaN ₃ 1 éq	30 min	30 % (conversion RMN)
DBU 0,2 éq ; NaN ₃ 1 éq	30 min	Début dégradation
DABCO 0,2 éq ; NaN ₃ 1,5 éq	14 h	Dégradation
DABCO 0,2 éq ; NaN ₃ 1,5 éq	2 h	65 % (conversion RMN)
DABCO 0,2 éq ; NaN ₃ 3 éq	2 h	75 % (conversion RMN)

Tableau IV-7– Tentatives de substitution de chlorocyclobutanone par l'azoture de sodium.

Les résultats obtenus dans les *tableaux IV-6 et IV-7* peuvent constituer le point de départ d'une étude encore plus approfondie sur les substitutions de chlorocyclobutanones. En effet, les constatations effectuées lors des substitutions par le sel de xanthate semblent être généralisables à d'autres nucléophiles, et pourraient donc permettre une ouverture vers toute une gamme de nouvelles cyclobutanones.

C. Extension à d'autres cétones cycliques

Afin de préciser la particularité liée aux cyclobutanones, nous avons finalement testé la réactivité de la 2-chloro-2-méthyl-cyclopentanone **IV-14** et de la 2-chloro-2-méthyl-cyclohexanone **IV-15**.

Des substitutions sur des cyclopentanones α -chlorées ont déjà été décrites, notamment avec différents nucléophiles, et notamment des sels de xanthate d'alkyle (**Schéma IV-22**).^{114,115,116}

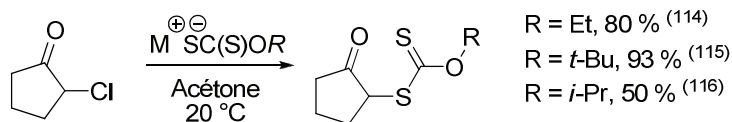


Schéma IV-22 – Substitution de la 2-chloro-cyclopentanone.

Aucun problème de régiosélectivité ne peut être dans ces cas-là décelé, mais concernant les 2-chloro-2-alkyl-cyclopentanones possédant au moins un hydrogène en position 5, les exemples décrits dans la littérature sont bien moins nombreux, voire quasi inexistants (**Schéma IV-23**).¹¹⁷

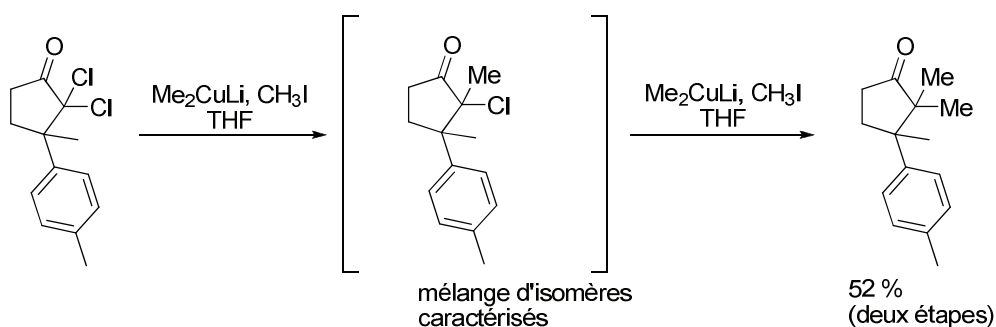


Schéma IV-23 – Substitution de 2-chloro-2-méthyl-cyclopentanone.

De la même manière, peu d'exemples décrivent une substitution directe de 2-méthyl-2-chloro-cyclohexanone, et les conditions utilisées ne sont pas des conditions de substitutions classiques.^{118,119} (**Schéma IV-24**).

¹¹⁴ Brown, M. D.; Gillon, D. W.; Meakins, G. D.; Whithman, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1985**, 1623.

¹¹⁵ Haley, N. F.; Fichtner, M. W. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 175.

¹¹⁶ Hartke, K.; Timpe, C. *Heterocycles* **1993**, 35, 77.

¹¹⁷ Greene, A. E.; Lansard, J.-P.; Luche, J.-L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4764.

¹¹⁸ Warnhoff, E. W.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 494.

¹¹⁹ Donnici, C. L.; Guimarães, S.; Cristine de Melo, A. *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1489.

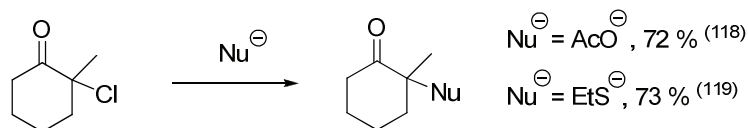
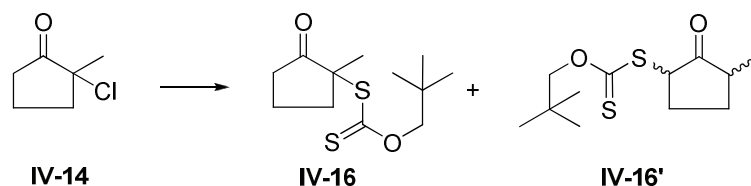


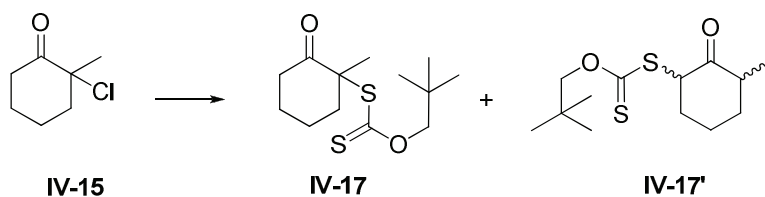
Schéma IV-24 – Substitution de la 2-méthyl-2-chloro-cyclohexanone.

Nous avons donc décidé d'étudier l'efficacité de la substitution du chlore dans les chloro cyclopentanones et cyclohexanones tertiaires selon nos modes opératoires. Les résultats sont assez peu évidents à interpréter, mais nous pouvons d'ores et déjà affirmer que l'ajout de base azotée accélère également ici la réaction (**Tableau IV-8 et IV-9**).



Xa (éq.)	Base (éq.)	Tps	Résultat
1,5 éq	Aucune	48 h	Présence importante de départ
1,5 éq	DABCO (0,2 éq.)	30 min	Conversion totale, mélange de produits
1,5 éq	DBU (0,2 éq.)	2 h 30	Conversion totale, mélange des deux produits (1 :1)

Tableau IV-8 – Ajout d'une base sur la substitution de la 2-méthyl-2-chloro-cyclopentanone.



Xa (éq.)	Base (éq.)	Tps	Résultat
1,5 éq	Aucune	48 h	Produit de départ très majoritaire.
1,5 éq	Aucune	7 jours	Conversion totale, pas d'isomérisation.
1,5 éq	DABCO (0,2 éq)	2 h	Conversion totale, ratio (1 :1)
3 éq	DABCO (0,6 éq)	16 h	Conversion totale, ratio (3 :4)
1,5 éq	DBU (0,2 éq)	1 h	Produit de départ (30%) + mélange produits

Tableau IV-9– Ajout d'une base sur la substitution de la 2-méthyl-2-chloro-cyclohexanone.

Cette nouvelle réactivité étudiée dans ce chapitre semble donc être propre aux cyclobutanones. La petite taille de ce cycle entraînant une proximité des deux carbones en α de la cétone, des interactions orbitales y sont alors possibles.

Il en découle un manque de régiosélectivité évident quant aux substitutions tentées sur les cycles de tailles supérieures, mais ces résultats présentés dans les deux tableaux ci-dessus ne sont que des premiers essais non optimisés qui mériteraient peut-être une étude complémentaire.

Conclusion, perspectives

Au-delà de l'optimisation de la substitution des chlores par un ou des xanthates, c'est une nouvelle réactivité propre aux cyclobutanones que nous avons tentée de rationaliser ici dans cette étude mécanistique. De nombreux résultats ont pu être obtenus, et nous pourrions schématiquement les résumer sur la figure suivante :

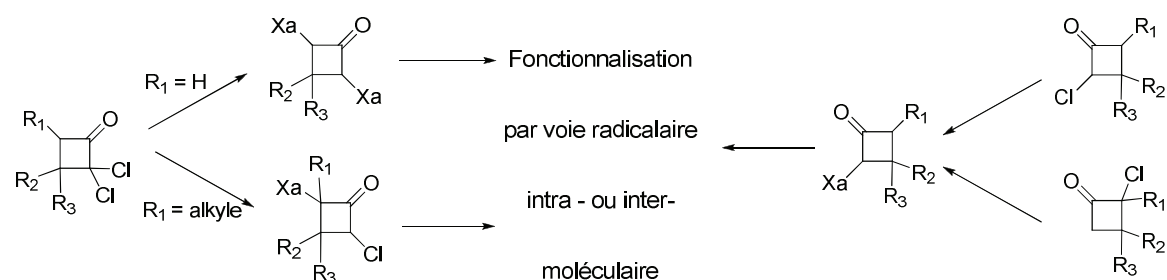


Schéma IV-25 – Résumé des transformations effectuées.

La compréhension de leur réactivité a permis de développer une voie de synthèse très aisée de xanthates originaux, qui peuvent donc ensuite être fonctionnalisés tout aussi facilement par voie radicalaire, montrant ainsi la complémentarité entre chimie ionique et chimie radicalaire, déjà amorcé par Grégory Binot lors de sa thèse au laboratoire (**Schéma IV-26**).^{11,12}

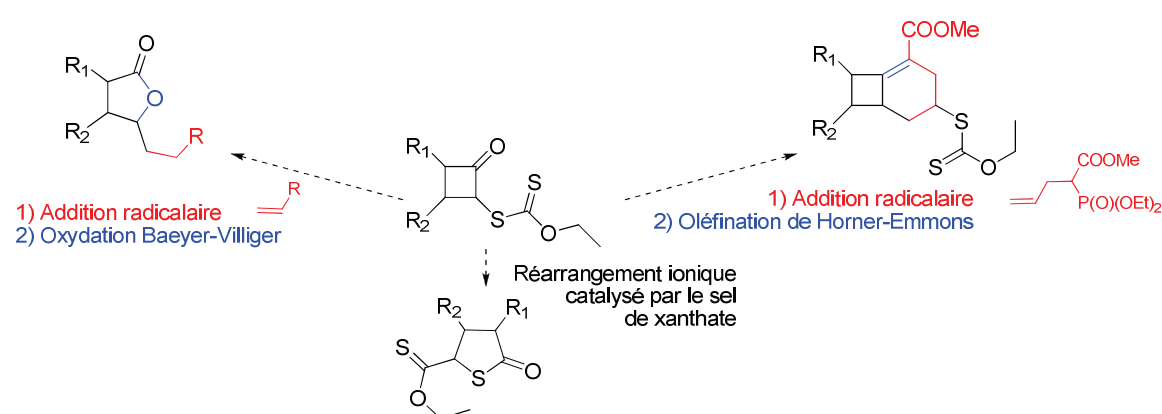


Schéma IV-26 – Exemples d'utilisation des xanthates de cyclobutanones.

Quelques exemples types de fonctionnalisation supplémentaires, exploitant les réactions décrites dans ce chapitre, sont présentés sur le **Schéma IV-27**.

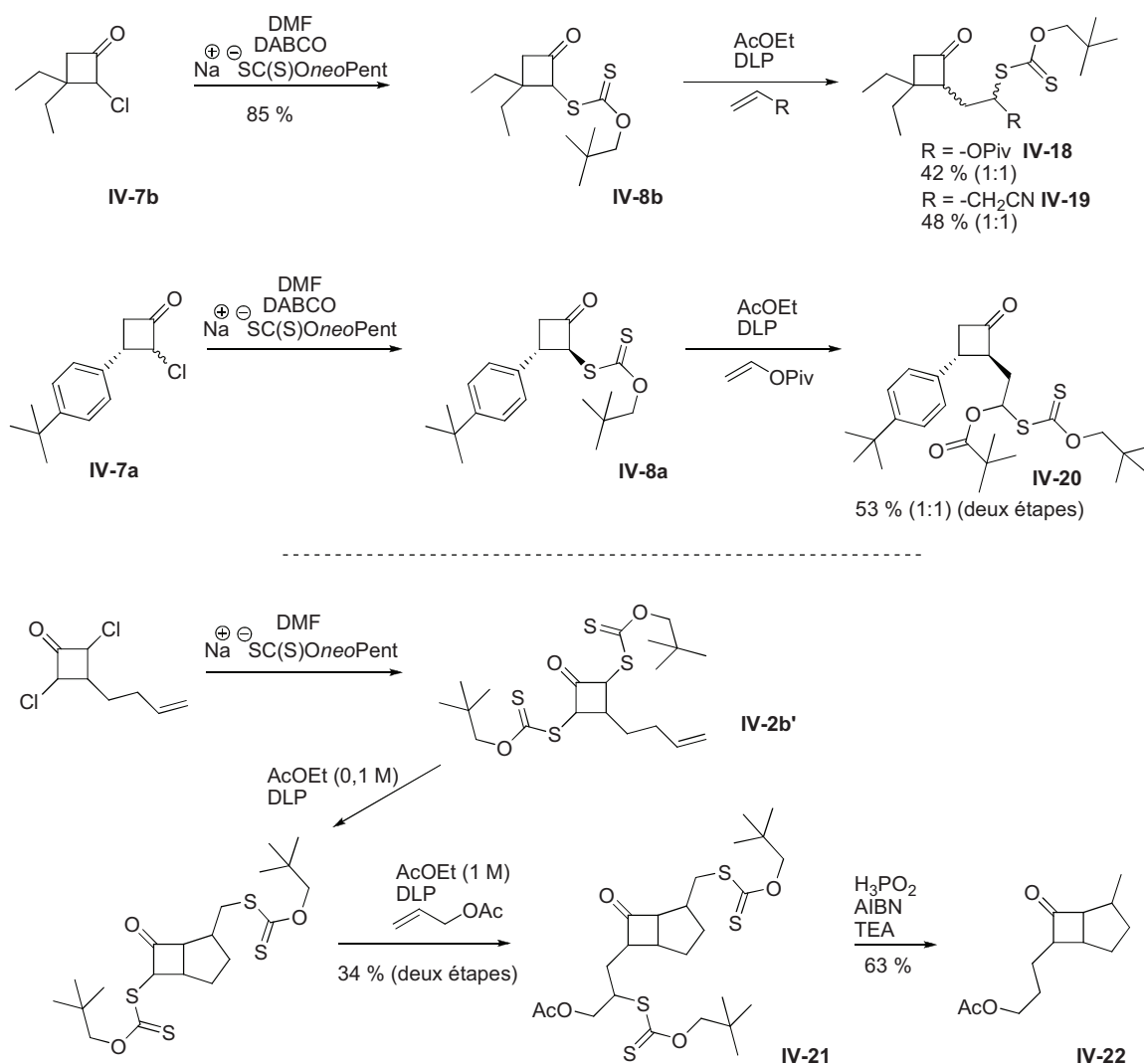


Schéma IV-27 – Exemples d'utilisation des xanthates de cyclobutanones.

Le dernier exemple de ce schéma illustre les possibilités offertes avec la chimie radicalaire des xanthates, qui permet en jouant sur les conditions de dilution, d'enchaîner une première cyclisation intramoléculaire de type 5-*exo-trig*, puis une addition intermoléculaire sur une seconde oléfine. Les exemples exposés montrent ici le type de structures originales que nous pouvons atteindre, et qu'il aurait été difficile de synthétiser autrement.

CHAPITRE 5

FONCTIONNALISATION DE CYCLOBUTANES ET AGRANDISSEMENT DE CYCLE STEREOSELECTIF

Introduction

Dans la continuité du travail déjà effectué sur la fonctionnalisation des dérivés de cyclobutane grâce à la chimie radicalaire des xanthates, notre intérêt s'est maintenant porté sur la position 1 des cyclobutanones. Afin d'intégrer une fonction xanthate à cette position, la réactivité des éthers d'alkyle et de vinyle a été exploitée.

En milieu acide, ces éthers s'hydrolysent en cétone méthylée, alors qu'en présence d'un chlore, d'un brome ou d'un iode électrophile, il est possible de les transformer en halogénométhyl-cétone (*Schéma V-1*).¹²⁰

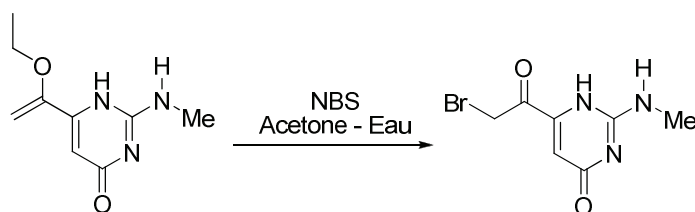


Schéma V-1 – Exemple de piégeage électrophile d'un éther d'énol par le NBS.

L'utilisation de cette réactivité devait ainsi permettre l'introduction d'une fonction xanthate relativement aisément à partir de n'importe quel carbonyle, tant qu'il nous était possible d'y additionner un groupement de type éther de vinyle (*Schéma V-2*). Cette méthodologie, appliquée aux cyclobutanones, permettrait ainsi une fonctionnalisation aisée sur la position 1.

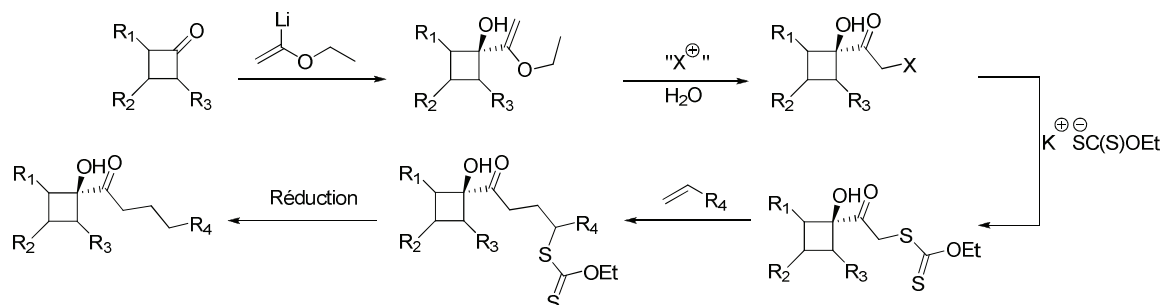


Schéma V-2 – Plan de fonctionnalisation des cyclobutanones en position 1.

¹²⁰ Keana, J. F. W.; Boyle, P. J.; Erion, M.; Hartling, R.; Husman, J. R. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3621.

I. Fonctionnalisation des cyclobutanones en position 1

A. Première séquence envisagée

La première étape correspond donc à l'attaque de l'anion lithié de l'éther d'éthyle et de vinyle sur le carbonyle de la cyclobutanone. L'utilisation de bases fortes est nécessaire pour former l'anion de l'éther vinylique, et il s'est avéré que le *tert*-butyllithium, certes bien moins pratique à manipuler que le *n*-butyllithium, était bien plus efficace que ce dernier et permettait une réaction propre et quantitative, alors que des produits d'addition de la chaîne butyle linéaire ont été observés dans l'autre cas.

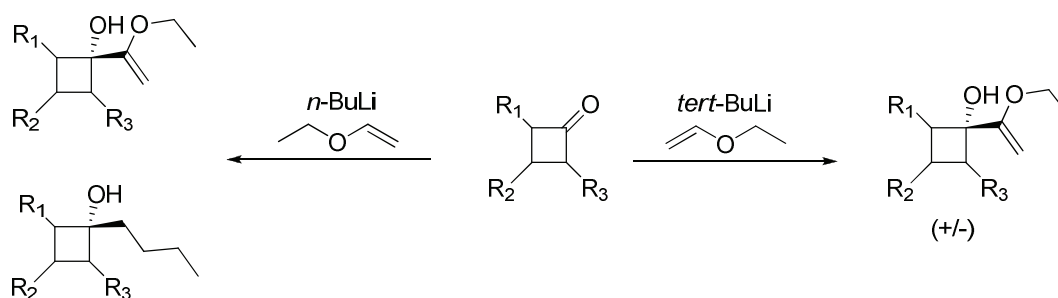


Schéma V-3 – Formation et addition du nucléophile sur la cyclobutanone.

La pureté du produit brut obtenu est suffisante pour la suite des réactions (par ailleurs, une tentative de purification rapide par filtration sur silice a partiellement dégradé le produit en méthyl-cétone) (**Schéma V-4**).



Schéma V-4 – Hydrolyse du produit lors de la purification.

Du fait de la géométrie de la cyclobutanone, l'anion vinylique devrait s'approcher par le côté opposé à un groupement volumineux présent en position 2 ou 3. Il a été

effectivement possible d'observer expérimentalement, que la réaction a bien abouti à la formation d'un seul diastéréoisomère (**Schéma V-5**).

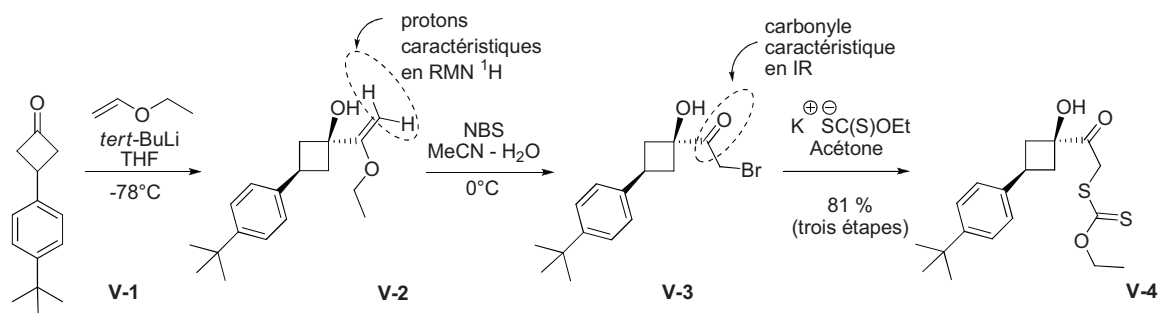


Schéma V-5 – Formation du xanthate de cyclobutanol.

Le brut réactionnel de l'addition précédente a été directement transformé en cétone α -halogénée. La méthode la plus simple d'un point de vue expérimental, et la plus efficace, reste le piégeage électrophile par le *N*-bromosuccinimide. Le composé bromé **V-3** est lui aussi fragile, et n'a par conséquent pas été purifié. Le suivi de la réaction a été effectué par CCM, et par quelques analyses rapides : un contrôle RMN permet de confirmer la disparition des protons de l'éther vinylique, et une analyse infrarouge montre l'apparition d'une bande à environ 1715 cm^{-1} , pour la formation du carbonyle. La substitution nucléophile se fait ensuite directement sur le brut obtenu, pour fournir le xanthate correspondant **V-4** brut avec une pureté correcte et un bon rendement.

B. Limitations

Le produit obtenu ne pouvait toujours pas être purifié correctement, car l'acidité de la silice s'est avérée suffisante pour partiellement transformer le cyclobutanol **V-4** en cyclopentanone **V-5** (**Schéma V-6**). Il s'est avéré par ailleurs que cette isomérisation s'effectue également en l'absence d'acide : à température ambiante, et après une longue durée non-contrôlée (plusieurs mois), le produit **V-4** a abouti à la formation spontanée

d'un produit réarrangé; l'agrandissement de cycle étant en effet thermodynamiquement très favorable.¹²¹

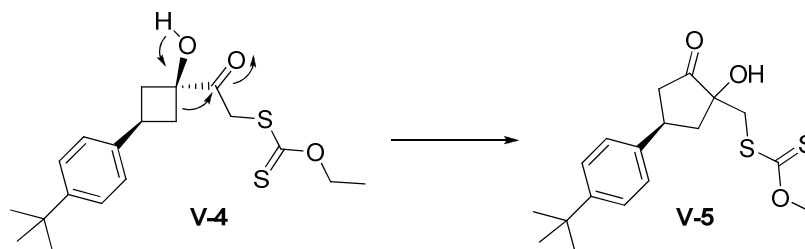


Schéma V-6 – Agrandissement de cycle spontané.

Ces agrandissements de cycle non contrôlés sont un handicap au bon déroulement de notre étude, d'autant plus que les réactions radicalaires sont facilement inhibées, ou du moins assez sensibles à des impuretés présentes même à l'état de traces. Cette méthodologie pour transformer une cyclobutanone en xanthate de cyclobutanol en trois étapes ne semblait alors pas être la méthode la plus efficace.

C. Optimisation de la séquence

Bien que cela introduise une étape supplémentaire à la séquence, la protection de l'alcool du cyclobutanol en éther silylé permettrait d'éviter tout risque d'agrandissement de cycle non contrôlé, et permettrait surtout d'effectuer une purification du xanthate **V-8** avant toute addition radicalaire (*Schéma V-7*).

¹²¹ Le gain d'énergie dans la transformation d'un cycle à quatre en un cycle à cinq chaînons est proche de 100 kJ/mol. Voir : Clayden, J. P.; Greeves, N.; Warren, S. G.; Wothers, P. D. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2000**, p. 455.

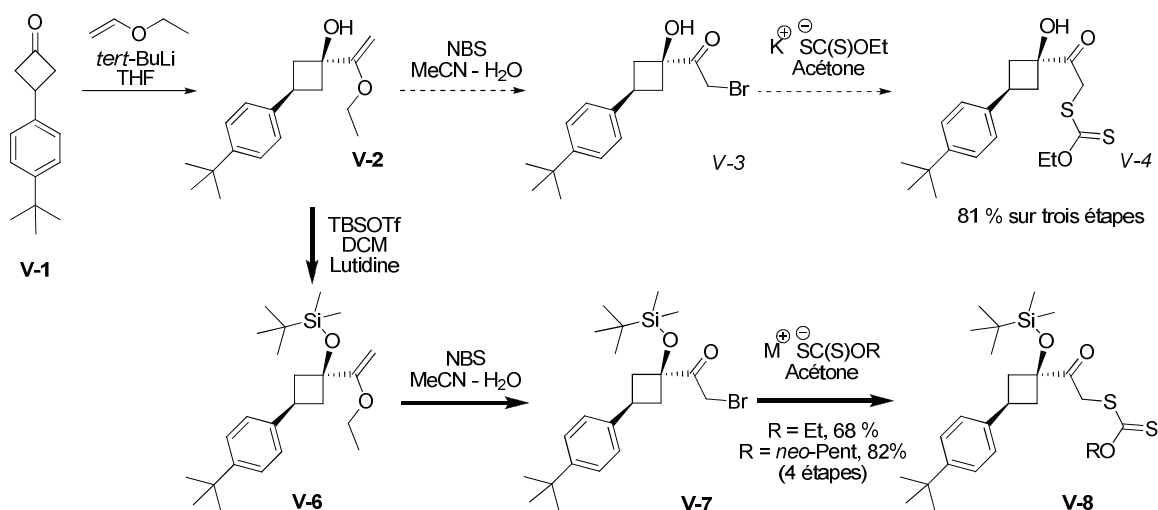


Schéma V-7 – Protection supplémentaire de l'alcool tertiaire.

Le rendement global de la transformation reste très bon, et cette étape supplémentaire devrait surtout permettre d'améliorer les additions radicalaires subséquentes. Un premier essai satisfaisant d'addition radicalaire nous montre que le motif de cyclobutanol *O*-silylé est bien stable dans ces conditions de réactions (Schéma V-8).

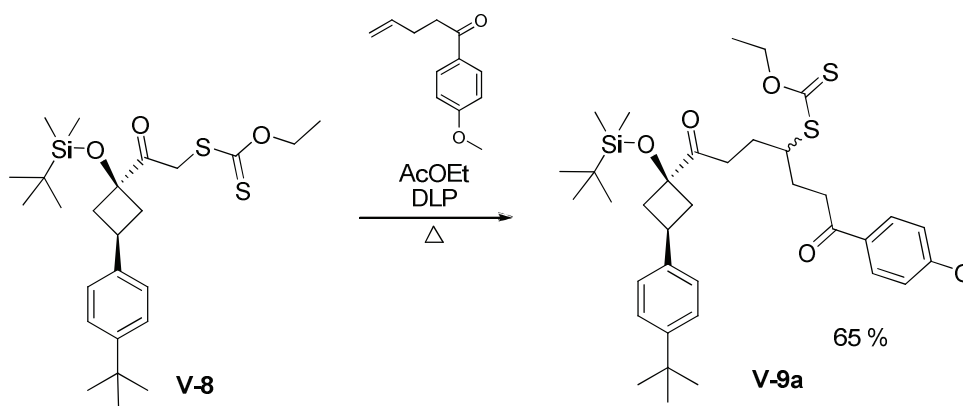


Schéma V-8 – Première addition radicalaire intermoléculaire.

II. Diversification et agrandissement de cycles

Il était donc maintenant possible de fonctionnaliser les cyclobutanols en faisant varier les oléfines.

La protection de l'alcool en éther d'énol silylé était nécessaire pour éviter un réarrangement du cycle à quatre chaînons en cyclopentanone. Cette étape nous a effectivement permis de contourner ce problème d'agrandissement de cycle précédemment non contrôlé, mais il nous est ensuite paru intéressant d'exploiter cette isomérisation, sur les structures originales de cyclobutanols maintenant accessibles grâce à la chimie radicalaire des xanthates.

A. Précédent dans la littérature

Stone et Liebeskind ont décrit en 1990 la formation de 2-hydroxy-cyclopenténones à partir des cyclobuténone, avec une justification par des mécanismes d'ouvertures et de fermetures électrocycliques, comme une alternative à l'agrandissement de cycle direct par catalyse acide, l'intermédiaire ouvert ayant été caractérisé en RMN (*Schéma V-9*).^{122,123}

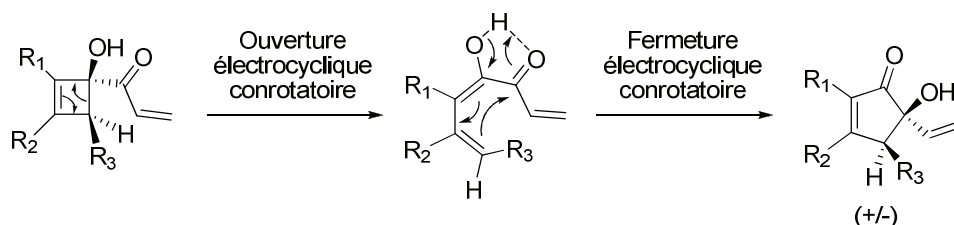


Schéma V-9 – Agrandissement de cycles par ouverture puis fermeture électrocycliques.

Dans ce même article,³ il a été montré qu'au contact de la silice, les dérivés de 1(1-hydroxycyclobutyl)cétone s'isomérisaient en cyclopentanone (*Schéma V-10*).

¹²² Stone, G. B.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4614.

¹²³ Pour un rappel sur les règles de Woodward-Hoffmann, voir : Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395. Ou encore : Clayden, J. P.; Greeves, N.; Warren, S. G.; Wothers, P. D. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2000**, p. 959.

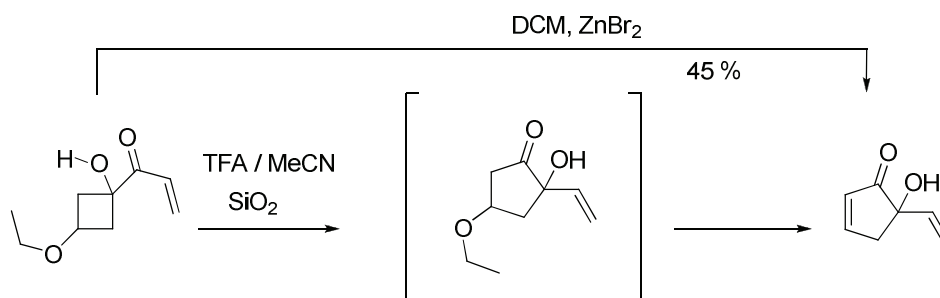


Schéma V-10 – Agrandissement de cycle en conditions acides.

Cela était une justification de l'existence d'un mécanisme ionique dans l'agrandissement de cycles décrit sur les cyclobuténones. C'est à notre connaissance le seul exemple qui préfigure ce type de transformation. Le composé intermédiaire n'a cependant jamais été obtenu avec un bon rendement, et l'agitation du produit dans la silice en présence d'acide trifluoroacétique, était par ailleurs nécessaire pour observer cette transformation. Ces conditions assez acides pourraient ne pas être tolérées par certains groupements.

Vu la facilité avec laquelle l'agrandissement de cycles décrit dans le *schéma V-6* s'est effectué, nous espérions pouvoir obtenir ce même résultat dans des conditions contrôlées assez douces.

B. Premier essai d'agrandissement de cycle, étude des conditions

Une déprotection de l'éther silylé **V-9a** était donc nécessaire pour obtenir l'alcoolate libre dans un premier temps, et nous espérions voir le réarrangement s'opérer spontanément (*Schéma V-11*).

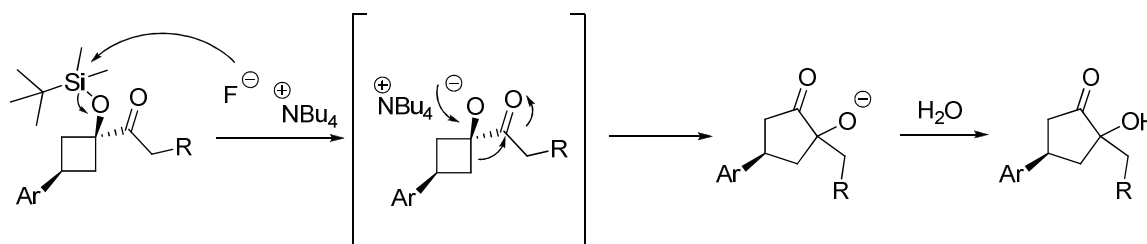


Schéma V-11 – Agrandissement de cycle spontané.

Le produit obtenu après purification correspondait bien au produit attendu **V-10a**, mais la RMN du brut réactionnel et celle du produit purifié ne concordaient pas. Après vérification, l'analyse IR montre la présence d'un carbonyle de chaîne aliphatique ($\sim 1710\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$) sur le brut réactionnel, et l'apparition d'un carbonyle caractéristique de cyclopentanone ($\sim 1740\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$) sur le produit purifié avec un bon rendement. La déprotection du groupement TBS par le TBAF a donc simplement abouti au cyclobutanol, caractérisable par RMN, et IR, mais l'agrandissement de cycle s'est opéré lors de la purification sur le gel de silice (*Schéma V-12*).

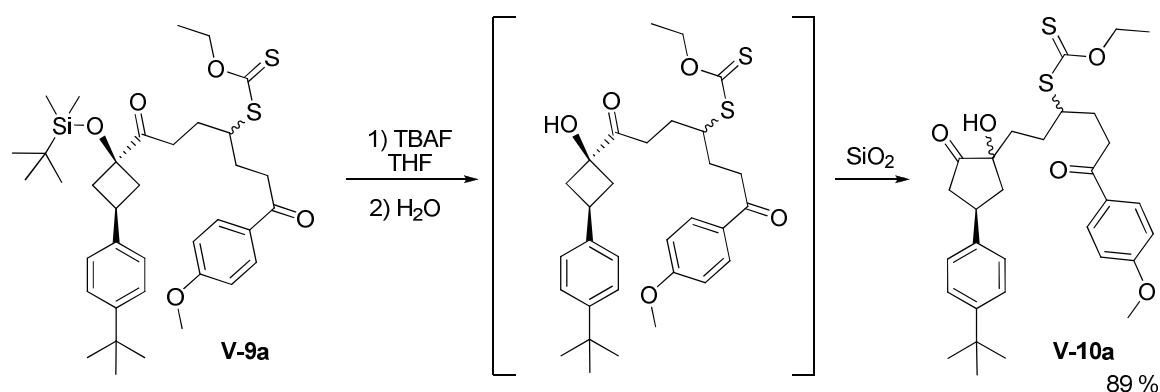


Schéma V-12 – Déprotection de l'alcool et agrandissement de cycle.

Le cycle à quatre chaînons semblant s'agrandir assez facilement au contact de la silice, nous avons voulu effectuer ce réarrangement avant purification afin de faciliter la chromatographie.

Quelques conditions différentes ont été testées, mais toutes se sont révélées bien moins efficaces que le simple passage sur gel de silice lors de la purification (*Tableau V-1*).

Conditions	Agrandissement de cycle observé
EP, silice	Transformation totale en 2 à 3 heures
EP/AcOEt, silice	Transformation totale, d'autant plus lente que la fraction d'AcOEt est importante.
THF, silice	Aucune transformation après une nuit.
THF, APTS	Transformation très lente

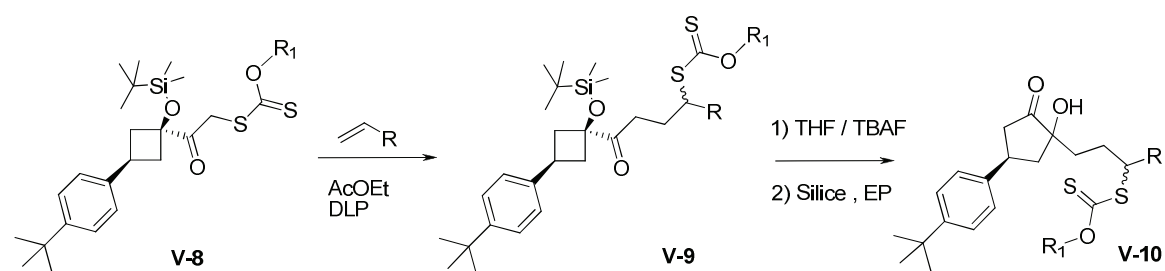
Tableau V-1 – Conditions acides d'agrandissement de cycles utilisées.

Dans un premier temps, le produit d'addition radicalaire a été mis sous agitation dans l'éther de pétrole avec de la silice, et il était alors possible de constater que l'agrandissement de cycle s'opérait relativement facilement et rapidement. Lors de l'utilisation de mélanges éther de pétrole/acétate d'éthyle reproduisant au plus proche les conditions de purification sur silice, nous pouvions constater que plus le mélange de solvant était polaire, plus l'agrandissement de cycle était lent. Quant au THF, il ne permettait pas à la silice d'effectuer l'agrandissement de cycle souhaité après une nuit sous agitation, alors qu'avec l'APTS une conversion très lente était observée. La méthode la plus efficace étant de loin celle mimant la purification sur colonne, nous avons ainsi par la suite converti tous nos produits avant purification sur colonne, en utilisant des mélanges d'éther de pétrole/acétate d'éthyle plus ou moins polaire, avec de la silice.

De cette rapide étude des conditions nécessaires au bon déroulement de l'agrandissement de cycles se dégage un point important : cette isomérisation semble d'autant plus facile à effectuer que les hydrogènes sont disponibles dans le milieu (plus le solvant est polaire, plus l'acidité de la silice est réduite, à cause des liaisons hydrogènes rendant ces derniers moins labiles). D'un point de vue mécanistique, cela nous montre la nécessité d'utiliser les ions H^+ pour activer la cétone.

C. Diversification

L'oléfine utilisée lors de l'addition radicalaire étant en excès (3 à 4 équivalents), et ayant souvent une polarité très similaire à celle du produit d'addition lors des éluions sur les plaques de silice, ces adduits n'ont pas tout le temps été isolés et caractérisés. L'agrandissement de cycle vers l'hydroxycyclopentanone rendant le produit beaucoup plus polaire, la séparation de l'oléfine de départ en excès et du produit final était plus simple à effectuer. C'est pour cette raison que certains produits d'addition ont été soit très rapidement purifiés et récupérés en mélange avec l'oléfine, soit utilisés brut pour la suite (*Tableau V-2*).

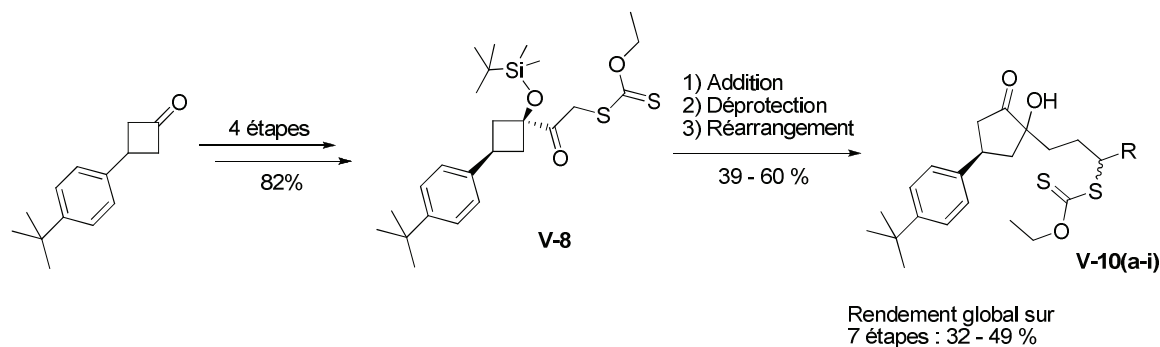


		Addition (V-9)	1) Déprotection 2) Réarrangement (V-10)	Rdt global
a		65 % ^a	89% ^a	58 % ^a
b		52 % ^a	75 % ^a	39 % ^a
c		68 % ^a	75 % ^a	51 % ^a
d		52 % ^a	73 % ^a	38 % ^a
e		84 % ^a (impur)	/	60 % ^a
f		/	/	40 % ^a
g		60 % ^a	75 % ^a	45 % ^a
h		/	/	50 % ^a
i		60 % ^b		54 % (Z / E) : (1 / 1)

^a R₁ = éthyle ; ^b R₁ = néo-pentyle

Tableau V-2 – Enchaînement addition-déprotection-agrandissement de cycle.

Le **tableau V-2** et le **schéma V-13** nous montre l'efficacité de cette méthodologie pour obtenir des synthons originaux variés, sur des squelettes de cyclobutanols ou de cyclopentanones. A ceci s'ajoutent toutes les possibilités de diversification liées à la synthèse de la cyclobutanone de base.



D. Etude de la stéréochimie

Il est intéressant de noter que les cyclopentanones finales **V-10**, bien qu'ayant trois centres asymétriques, ne sont obtenues que sous la forme de deux diastéréoisomères. La réduction du xanthate nous permettrait d'être sûrs que le centre asymétrique portant le groupement soufré n'est pas contrôlé. Malheureusement, la réduction par l'acide hypophosphoreux¹²⁴ s'est révélée être inefficace après l'agrandissement de cycles sur un des composés envisagés **V-10c** (**Schéma V-14**).

Il a cependant suffi d'inverser les étapes de déprotection et de réduction pour obtenir le produit attendu **V-12**, sous la forme d'un seul stéréoisomère. De plus, toutes les réactions d'addition radicalaire sur l'allylamine protégée par un groupement Boc, de réduction du xanthate, de déprotection de l'alcool suivie de l'agrandissement de cycle ont pu être enchaînées sans purification, et ont par ailleurs permis d'obtenir un des meilleurs rendements globaux pour cette méthodologie de 65 %.

¹²⁴ Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645.

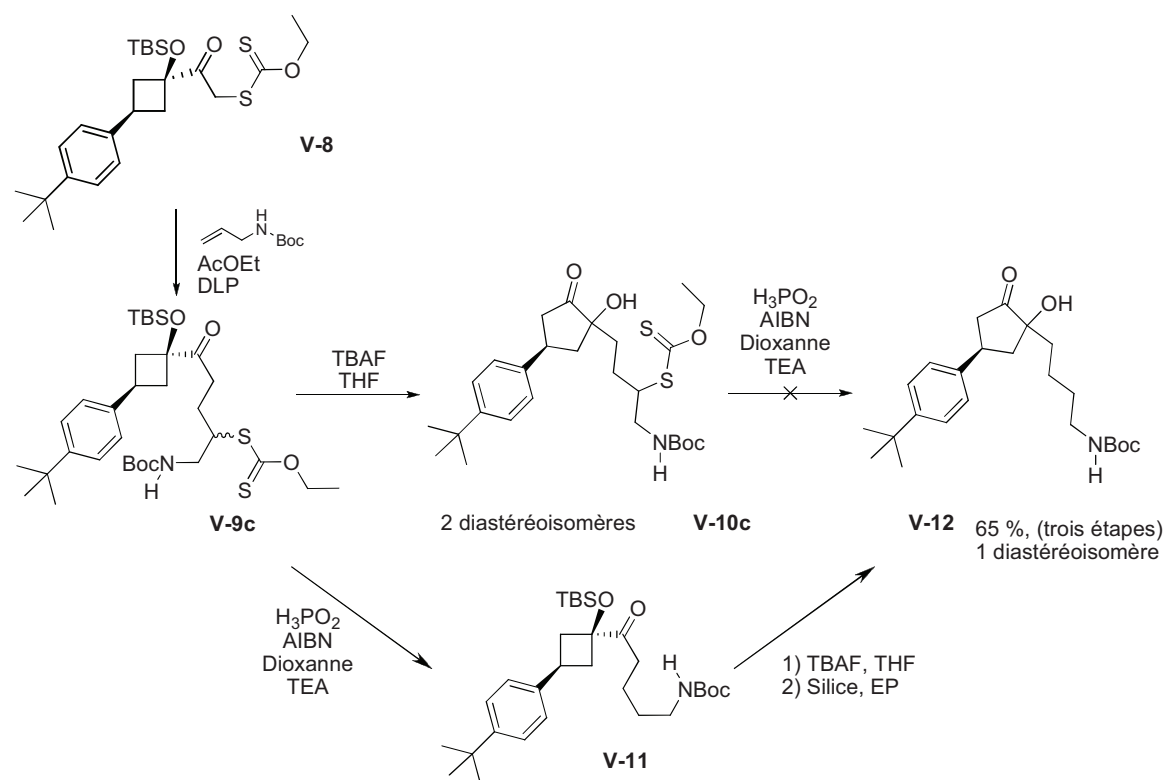


Schéma V-14 – Réduction du xanthate par l'acide hypophosphoreux.

Il était à présent certain que **la formation du second centre asymétrique sur la cyclopentanone lors de l'agrandissement de cycle était bien diastéréocontrôlée**. Ce résultat s'avérait tout d'abord assez surprenant, car avec une attaque de part et d'autre du plan du carbonyle, et une migration indifférente de la liaison C₁-C₂ ou C₁-C₄, potentiellement possibles, nous pouvions penser que le nouveau centre asymétrique créé devait l'être de manière non stéréospécifique (**Schéma V-15**).

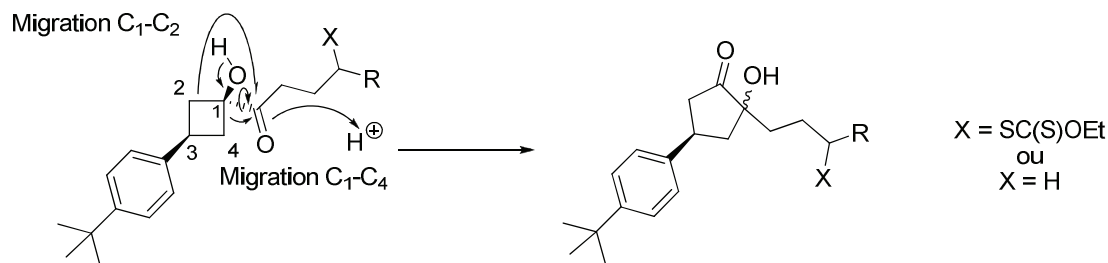
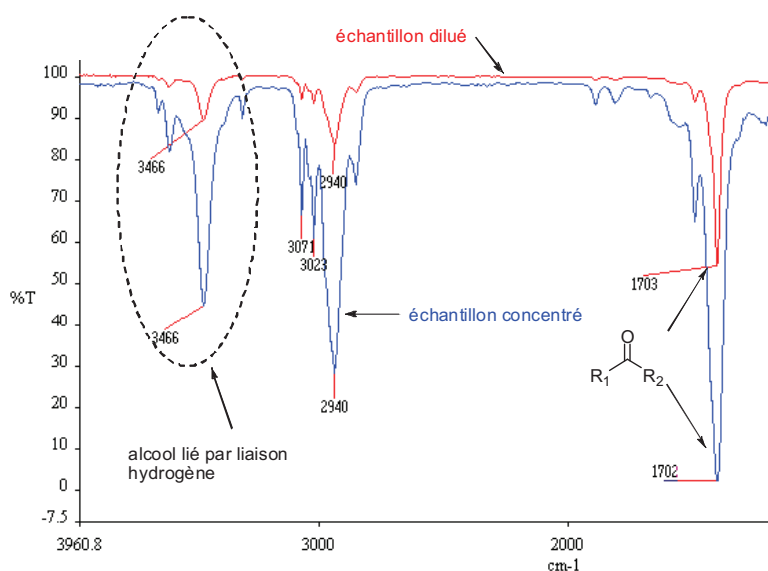


Schéma V-15 – Agrandissement de cycle non contrôlé.

Cette étonnante sélectivité suggère l'existence d'une conformation bloquée empêchant la rotation de la chaîne carbonylée. Les deux branches du cyclobutane étant identiques, tant d'un point de vue électronique, que stérique, c'est le seul point qui semble être contrôlable ici grâce à la présence du groupement hydroxyle.

En effet, les spectres infra-rouge ont révélé la présence de cette liaison hydrogène supposée: une unique bande pour l'alcool présente vers 3400 cm^{-1} , non-modifié lors d'analyses sur des échantillons de plus en plus dilués caractérise une liaison hydrogène intramoléculaire (spectre ci-contre).



Il nous est maintenant possible de donner une explication cohérente quant à la formation d'un unique diastéréoisomère (*Schéma V-16*).

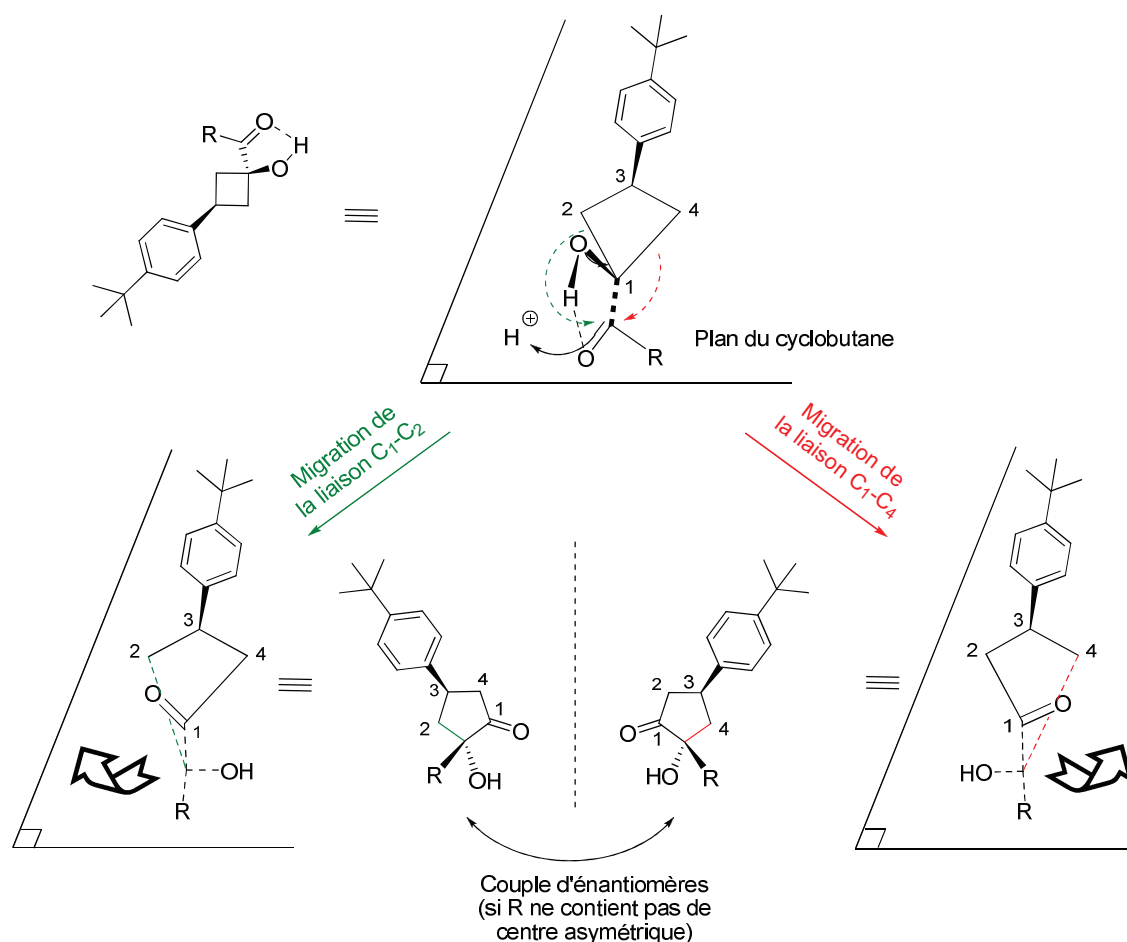


Schéma V-16 – Aggrandissement de cycle diastéréocontrôlé.

La formation de la liaison hydrogène fige la conformation du substrat,¹²⁵ empêchant la rotation entre le carbone du carbonyle et le carbone C₁. Les liaisons C₁-C₂ et C₁-C₄ sont bien équivalentes, à cause du plan de symétrie existant sur la molécule (orthogonal au plan du cycle et passant par les carbones C₁ et C₃), et cela implique donc une possibilité de migration équivalente pour l'une ou l'autre de ces liaisons.

Cependant, la migration d'une liaison implique un mouvement du carbonyle qui expulse le nouveau groupement hydroxyle du côté opposé à la liaison arrivant ; à savoir vers le carbone C₄ pour une migration de la liaison C₁-C₂, ou vers le carbone C₂ pour la liaison C₁-C₄.

¹²⁵ L'énergie d'une liaison hydrogène est de l'ordre de la dizaine de kJ/mol.

Les deux molécules alors obtenues d'après ce mécanisme sont bien des énantiomères, ce qui nous permet donc de justifier la diastéréospécificité de cet agrandissement de cycle expérimentalement constatée pour tous nos substrats.

Afin de vérifier cela, des expériences NOESY ont été effectuées pour valider les hypothèses et la stéréochimie postulées précédemment. Malheureusement, aucun résultat probant n'a été obtenu après plusieurs analyses sur différents composés. L'acétylation du composé **V-10e**, fournissant le composé **V-13**, a finalement permis d'obtenir une structure permettant de visualiser des corrélations dans l'expérience NOESY, validant le fait que **la chaîne alkyle en position 2 et le substituant en position 4 se trouvent bien du même côté de la cyclopentanone (Schéma V-17)**.

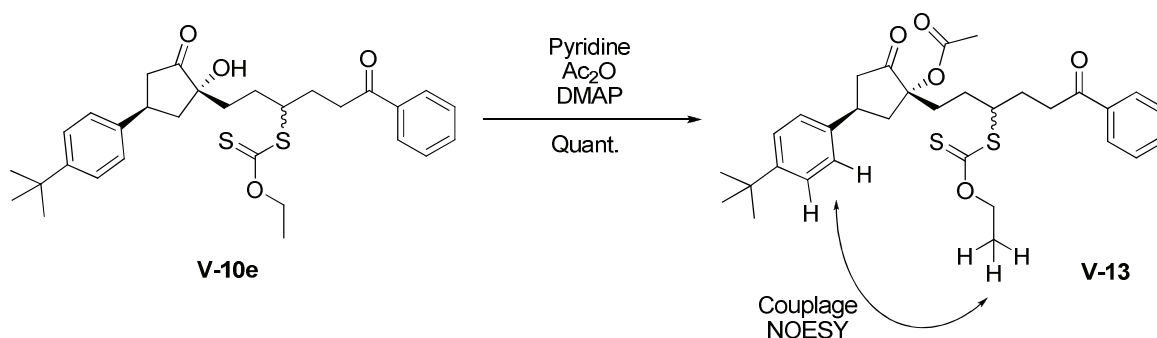


Schéma V-17 – Vérification de la stéréochimie par une expérience NOESY.

III. Fonctionnalisation et perspectives

A. Formation de bicyclic

Si la chaîne latérale ajoutée lors de l'addition radicalaire est susceptible de réagir avec le carbonyle de la cyclopentanone nouvellement formé, il est dès lors possible d'envisager des réactions intramoléculaires pour former des bicyclics de taille contrôlée par la longueur de chaîne de l'oléfine. Sur l'ensemble des possibilités offertes par la diversité de fonctions qui peuvent être introduites lors de l'addition radicalaire, la formation de l'imine cyclique **V-14** est un exemple des bicyclics que l'on peut alors obtenir par cette

méthode (**Schéma V-18**). Le motif créé est alors intéressant, puisqu'il est possible de le trouver dans certains composés naturels, comme la mersicarpine.

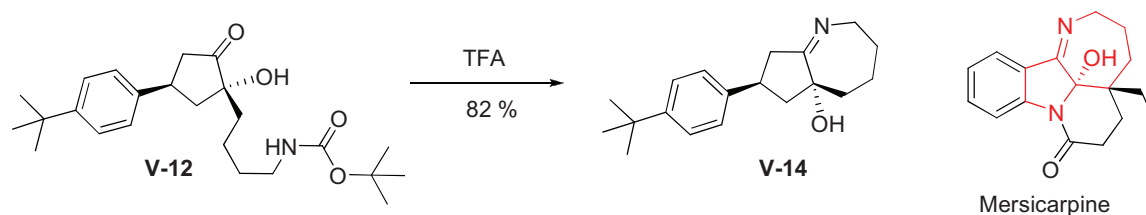
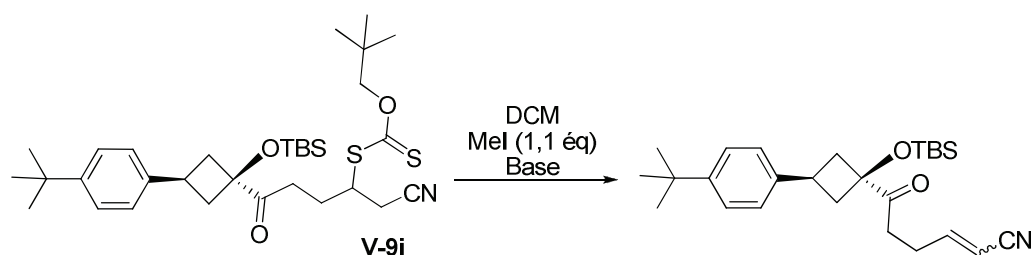


Schéma V-18 – Formation d'une imine cyclique.

B. Élimination du xanthate

La dernière entrée du **tableau V-2**, montre que le traitement de l'adduit **V-9i** par le fluorure de tétrabutylammonium a également entraîné une élimination du xanthate, en plus de la déprotection attendue de l'alcool, aboutissant à la formation du composé **V-10i**. Il est amusant de noter que nous avons tenté sur ce composé **V-9i** d'éliminer le xanthate par d'autres méthodes utilisant des bases organiques, avec peu de succès (**tableau V-3**), et ce résultat nous a donc agréablement surpris.



Base (éq.)	Température	Temps	Résultat
TEA (3 éq.)	TA	5 h	Pas de réaction
DBU (2 éq.)	0° C	1 h	Pas de réaction
DBU (10 éq.)	0° C	5 h	20 % de conversion, Z/E : 1/1
DBN (2 éq.)	0° C	1 h 30	Pas de réaction
DBN (6 éq.)	TA	14 h	Départ majoritaire

Tableau V-3 – Tentatives d'élimination du xanthate par action de bases organiques.

Bien que ne présentant aucune diastéréosélectivité, il est étonnant de voir l'efficacité avec laquelle le fluorure de tétrabutylammonium a permis d'effectuer cette élimination. Cette réactivité est facilement visible par un déplacement significatif et une intensification notable de la bande d'absorption infra-rouge du nitrile qui passe de $2240\text{--}2250\text{ cm}^{-1}$, à $2220\text{--}2230\text{ cm}^{-1}$ lorsqu'il devient conjugué. Quelques exemples supplémentaires ont permis de vérifier ces constatations (*Schéma V-19*).

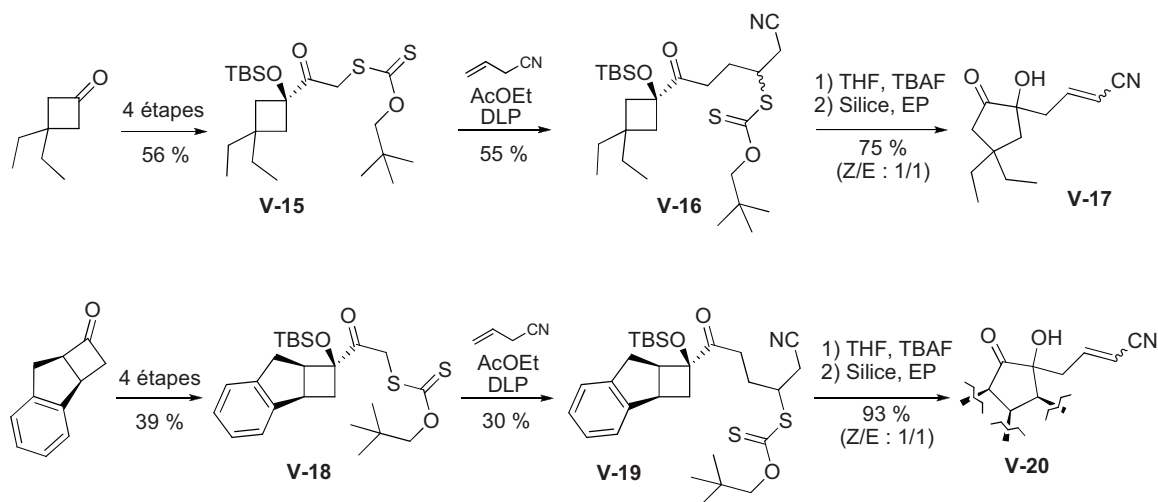


Schéma V-19 – Elimination du xanthate par le TBAF.

Il est intéressant d'effectuer une dernière remarque quant aux rendements obtenus sur la formation du composé V-19. Ces derniers sont en effet légèrement plus faibles que ses analogues précédemment synthétisés, mais cela peut s'expliquer par une tension de cycle plus importante dans la cyclobutanone de départ, qui en fait une structure plus réactive, favorisant ainsi des réactions secondaires (principalement des ouvertures de cycles).

C. Etude de la régiosélectivité

Si un point n'a pas encore été abordé ici, c'est bien celui de la régiosélectivité de la migration de la liaison lors de l'agrandissement de cycle. Jusqu'à présent, seuls des cyclobutanols symétriques ont été considérés, pour simplifier la mise au point de cette méthodologie.

Maintenant que ces transformations sont bien maîtrisées, le problème de la sélectivité de la migration de la liaison C₁-C₂ ou C₁-C₄, si elles s'avéraient être différentes, était à soulever (*Schéma V-20*).

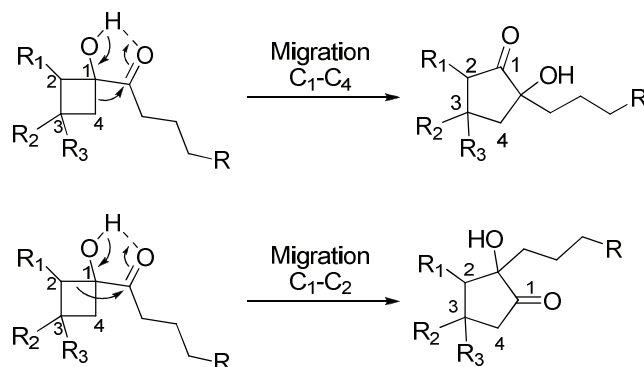


Schéma V-20 – Possibilités de migration de liaison.

La molécule **V-19**, dernier exemple du *schéma V-19*, correspond à ce cas. Malgré cela, un seul régioisomère est obtenu lors de l'agrandissement de cycle de **V-19** en **V-20**, sous la forme de deux diastéréoisomères dus à l'isomérisie *Z* et *E* de la double liaison formée (la réaction étant toujours diastéréospécifique). Malheureusement, les différentes analyses effectuées ne nous ont pas permis de déterminer avec certitude laquelle de ces liaisons, C₁-C₂ ou C₁-C₄, a migré.

Un modèle de ce substrat plus simple à analyser a été synthétisé afin de faciliter cette étude. Le cyclobutanol **V-22** a donc été préparé pour étudier la régiosélectivité de la migration de liaison (*Schéma V-21*).

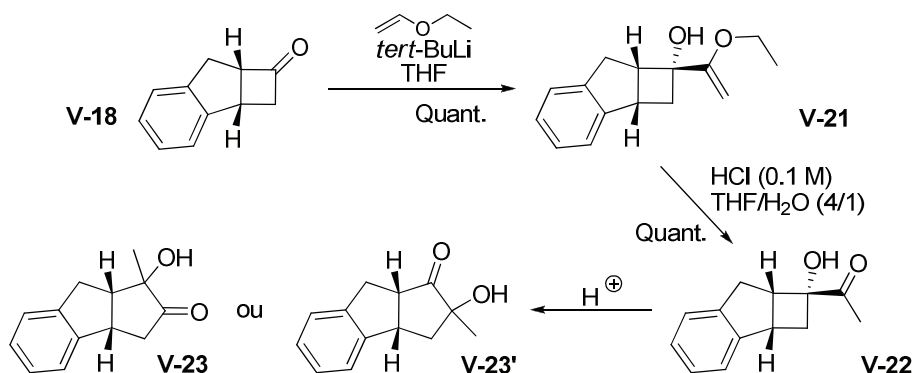


Schéma V-21 – Formation du modèle V-22.

Afin de déterminer quel régioisomère s'était formé, plusieurs possibilités s'offraient à nous. La plus simple à mettre en œuvre est la réduction du composé **V-23** ou **V-23'** par le borohydrure de sodium dans le méthanol, aboutissant à la formation d'un diol possédant un proton au pied d'un alcool secondaire qui devait nous permettre de trouver une solution à notre problème. En effet, ce dernier devait alors soit être couplé à deux protons d'un CH₂ dans le cas de **V-23**, soit à un proton d'un CH dans le cas **V-23'** (*Schéma V-22*). Nous espérions également obtenir un seul diastéréoisomère, grâce à la conformation du produit qui devrait présenter une face endo fortement encombrée, et obliger ainsi le borohydrure à attaquer par la face exo.

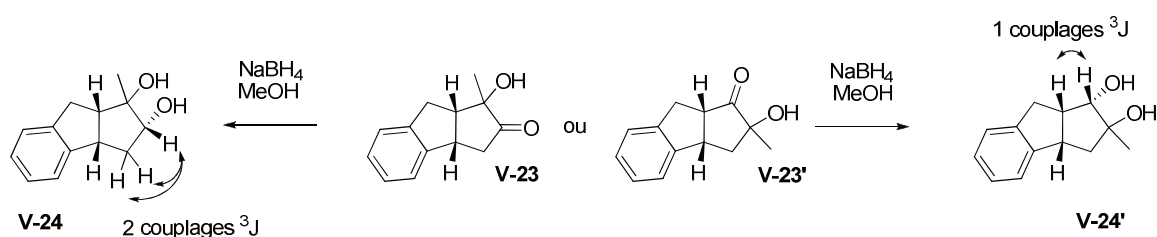


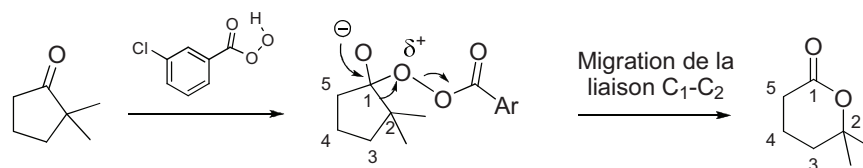
Schéma V-22 – Méthode utilisée pour la détermination du bon régioisomère.

La réduction a donc été effectuée comme indiquée précédemment, sur le composé **V-23** ou **V-23'**. Des analyses RMN du brut de la réaction nous ont permis de confirmer la structure du composé obtenu. La présence de deux constantes de couplages de l'ordre de 8 Hz pour l'atome d'hydrogène au pied de l'alcool secondaire nous certifie donc bien la formation du composé **V-24** lors de la réduction au borohydrure de sodium, et donc la formation préalable du composé **V-23** sur le *schéma V-21*. Par ailleurs, la réduction du composé **V-23** est bien fortement diastéréosélective (dr > 9:1).

La liaison migrant lors de cet agrandissement de cycle semble donc être la liaison électroniquement la plus riche. Ce résultat peut se comparer à la régiospécificité des oxydations de Baeyer-Villiger, où se sont généralement les liaisons les plus riches qui migrent lors de la formation des esters.¹²⁶ Dans ces réactions-là comme dans les nôtres, il se crée un centre très électrophile vers lequel la liaison carbone-carbone la plus riche va migrer. Cela nous permet donc de déterminer la structure du composé **V-20** (*Schéma V-23*).

¹²⁶ Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737.

Oxydation de Baeyer-Villiger :



Agrandissement de cycle en catalyse acide:

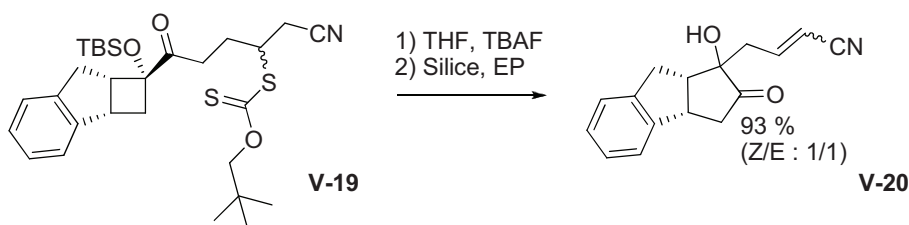
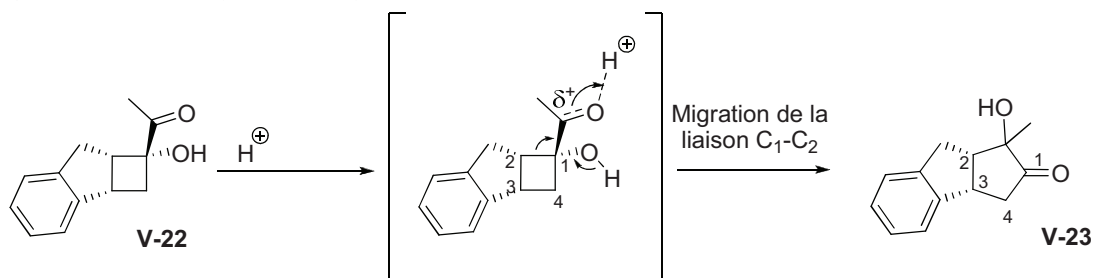


Schéma V-23 – Régiosélectivité de l'agrandissement de cycle.

Ces justifications mécanistiques ont pu être confirmées par diffraction aux rayons X, le composé **V-23** ayant été obtenu sous forme cristalline. Cependant, bien que la régiospécificité lors de la migration de la liaison fût correcte, une troublante surprise nous est apparue quant à la stéréochimie du composé. En effet, la configuration du nouveau centre asymétrique formé portant l'alcool tertiaire s'est avérée être l'inverse de celle attendue d'après les résultats énoncés au paragraphe II-D (**Schéma V-24**).

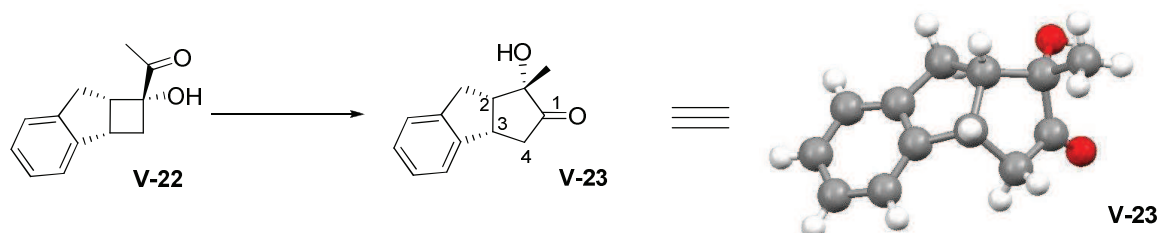


Schéma V-24 – Analyse structurale de **V-23** par diffraction des rayons X.

Cette inversion de configuration inattendue ne peut s'expliquer que par une conformation du cycle à quatre chaînons différente dans le composé **V-22** par rapport à ce qui a été décrit sur le *schéma V-16*. Les composés polycycliques comme **V-22** sont soumis à d'importantes contraintes géométriques, du fait de la juxtaposition d'un cycle très tendu à quatre chaînons, à un cycle à cinq chaînons. Dans le chapitre précédent, leur réactivité s'était déjà avérée différente, car il leur était difficile de former l'énolate nécessaire à la substitution de l'halogène par le sel de xanthate.

Dans notre présente étude, il est probable qu'à cause de la géométrie de la molécule, la formation d'une liaison hydrogène devienne impossible ; la structure de l'intermédiaire avant agrandissement de cycle ne serait alors plus figée par cette dernière.

L'utilisation de la méthode MM2 de champs de force développée par Normal Allinger¹²⁷ permet de voir la configuration la plus stable du composé **V-22**, expliquant ainsi la différence de stéréochimie obtenue dans cet agrandissement de cycles (*Schéma V-25*).

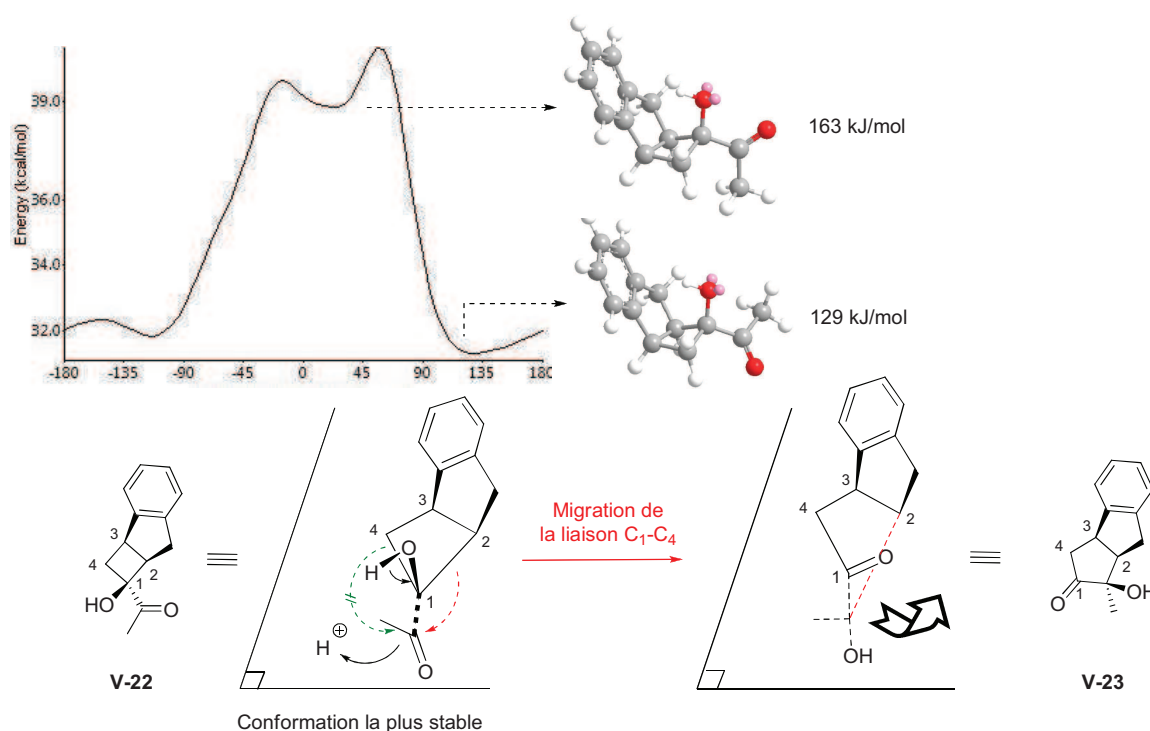


Schéma V-25 – Energie conformationnelle par la méthode MM2
et justification de la stéréochimie de **V-23**.

¹²⁷ (a) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8127. (b) Allinger, N. L.; Burkert, U. *Molecular Mechanics* **1982**, American Chemical Society: Washington, DC.

Cette différence de 34 kJ/mol justifie à elle seule la stéréochimie observée sur l'analyse structurale par diffractions aux rayons X de **V-23**, et permet donc de connaître la structure exacte du composé **V-20**.

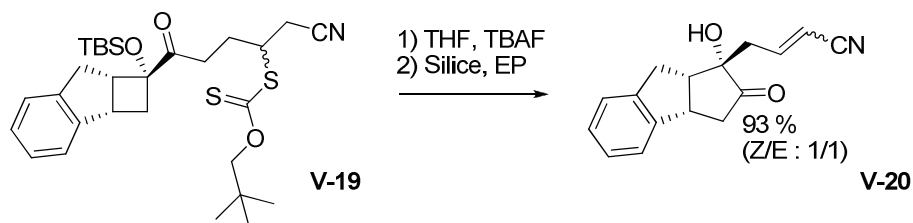


Schéma V-26 – Détermination de la structure de V-20.

Conclusion

Si le chapitre précédent montrait la facilité avec laquelle les cyclobutanones pouvaient être fonctionnalisées en position 2, 3, et 4, ce chapitre-ci nous offre maintenant la possibilité de les fonctionnaliser de manière très variée en position 1, grâce à la diversité des oléfines envisageables dans les additions radicalaires.

En plus de cela, le travail présenté ici décrit une méthodologie simple et efficace, utilisant le potentiel de la chimie radicalaire des xanthates, pour la synthèse de 2-hydroxy-cyclopentanones diversement substituées (*Schéma V-27*).

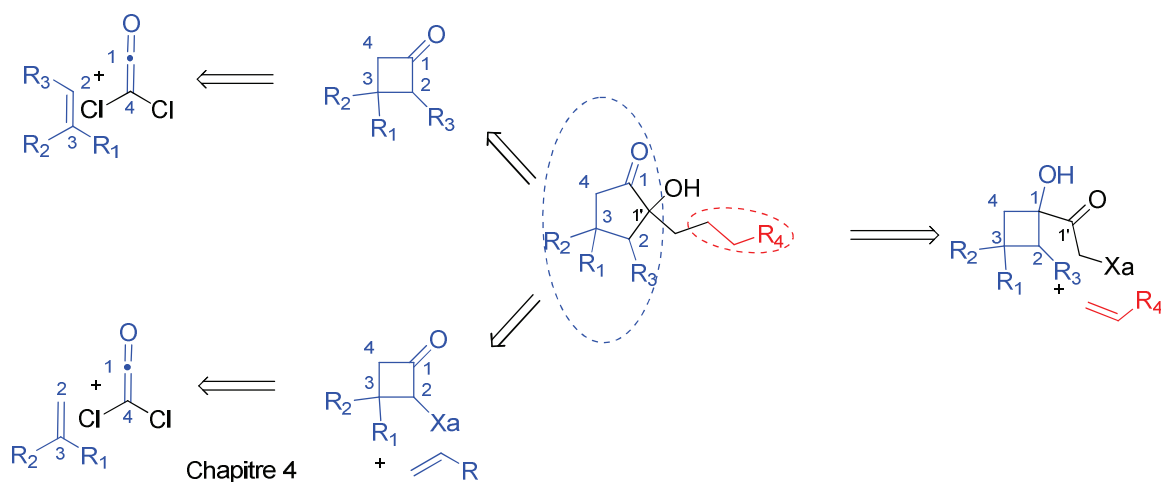


Schéma V-27 – Diversification des cyclobutanones et des 2-hydroxy-cyclopentanones.

La position 2 de la cyclopentanone obtenue est facilement modifiable en faisant varier l'oléfine lors de l'addition intermoléculaire sur le xanthate de cyclobutanol, alors que les positions 3 et 4 peuvent être aussi diverses et variées que voulues, grâce à ce qui a été effectué au chapitre 4, ou simplement par la synthèse de la cyclobutanone non chlorée de départ.

Cette étude nous aura menés à la compréhension de certains aspects mécanistiques, pour ainsi justifier la régio- et stéréo- sélectivité non-attendues dont cet agrandissement de cycle fait preuve. Cependant, des études plus approfondies peuvent encore être effectuées concernant la régiosélectivité, pour étudier l'influence de différents substituants, attracteurs ou donneurs, par exemple.

PARTIE 3

CHAPITRE 6

TERPENES ET CYCLISATION

RADICALAIRE

Introduction

Si l'intérêt que portent les chimistes et les biochimistes à la famille des terpènes est aussi important, c'est parce qu'elle est de loin le plus grand groupe de produits naturels, avec plusieurs dizaines de milliers de membres. Les terpènes tirent leur nom de l'essence de térébenthine (« *turpentine* », en anglais), obtenus par distillation de la résine obtenus de nombreux arbres, principalement des pins. La très grande majorité des représentants de cette classe de composés est issue du règne végétal, mais cette spécificité n'est pas absolue.

Le chimiste voit dans les terpènes un assemblage de plusieurs unités d'isoprènes (C_5H_{10}). Mono-, sesqui-, di-, seter-, tri-, tétra-, et poly- terpènes représentent les différentes familles de terpènes composées de molécules respectivement formées sur la base de deux, trois, quatre, cinq, six, huit, ou plus de huit, unités d'isoprènes (formule brute de type $(C_5H_8)_n$).

L'utilisation des termes terpènes ou terpénoïdes est aujourd'hui relativement proche, mais en toute rigueur, les terpènes désignent normalement les hydrocarbures, et ne peuvent avoir pour formule brute que des formules de type $(C_5H_8)_n$, alors que les terpénoïdes désignent tous les composés dérivés de terpènes.

I. Terpènes, synthèse et biosynthèse

A. *Approche de la biosynthèse des terpènes par la voie de l'acide mévalonique*

Il est par ailleurs intéressant de rappeler pour nous, non-biologistes, que l'isoprène n'a jamais été détecté dans un organisme vivant, mais ses équivalents synthétiques dans la biosynthèse des terpènes sont les pyrophosphates d'isopentényle (IPP) et de diméthylallyle (DMAPP), tous deux issus de l'acétyl-coenzyme A dans la principale voie

de biosynthèse, dite "voie de l'acide mévalonique (MVA)"¹²⁸ (rappelons que l'acétyl-coenzyme A est une molécule essentielle au métabolisme de tout être vivant, impliquée notamment dans le cycle de Krebs, d'où son importance). La condensation de l'un sur l'autre donne alors le pyrophosphate de géranyle, point de départ de tous les monoterpènes. La condensation d'une autre molécule d'IPP donne alors le pyrophosphate de farnésyle, puis une dernière condensation aboutit au pyrophosphate de géranyl-géranyle (schéma VI-1).¹²⁹

Les tri- et tétra- terpènes proviennent quant à eux de la dimérisation réductrice des pyrophosphates de farnésyle et de géranyl-géranyle respectivement.

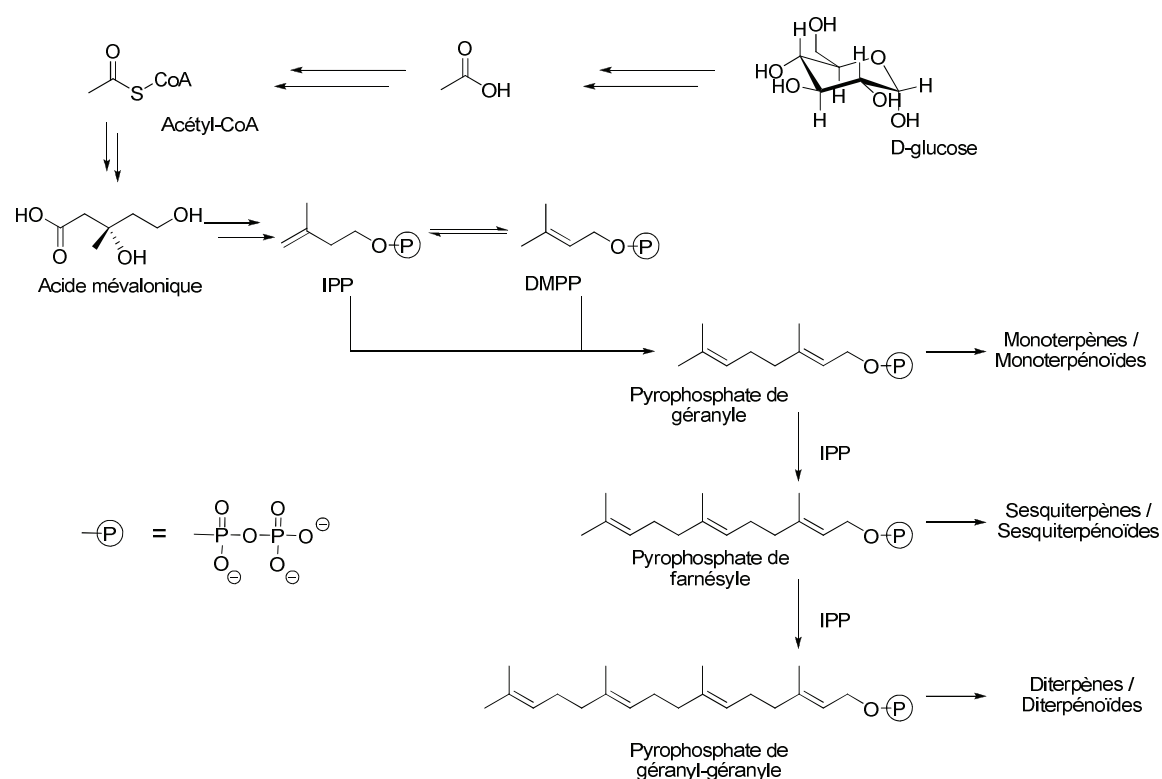


Schéma VI-1 – Origine biosynthétique des terpènes par la voie de l'acide mévalonique.

Si les mécanismes biologiques expliquant la formation des terpènes sont maintenant assez bien connus, les chimistes découvrent tous les jours de nouveaux composés terpéniques.

¹²⁸ Il existe une autre voie découverte il y a peu de temps chez certains organismes empruntant un chemin totalement différent de celui de la voie de l'acide mévalonique, appelé « voie du déoxyxylulose ».

¹²⁹ La biosynthèse des terpènes est quelque chose de relativement compliqué qui ne sera pas traité dans son détail ici, mais le lecteur intéressé pourra se référer à : Breitmaier, E. *chapitre I Terpenes : Importances, general structure, and biosynthesis in « Terpenes :Flavors, fragrances, pharmaca, pheromones »* Wiley-VCH Verlag, 2006.

Des molécules naturelles très simples, issus directement de l'agencement de ces sous-unités d'isoprènes existent (comme le géraniol). Mais la nature arrive également à former des terpénoïdes bien plus complexes, cycliques ou polycycliques, avec des squelettes originaux que le chimiste peut parfois avoir du mal à reproduire (**Schéma VI-2**).

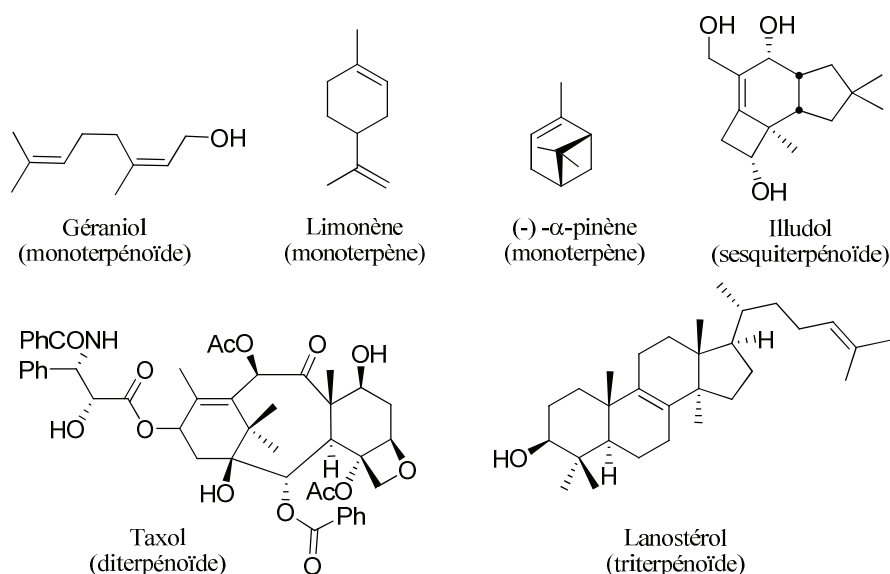


Schéma VI-2 – Illustration de la complexité des terpènes et terpénoïdes.

A partir d'un squelette carboné linéaire de type farnésyl pyrophosphate, des enzymes arrivent à contrôler sélectivement la formation de plus de 300 squelettes polycycliques aboutissant à autant de familles de sesquiterpènes différentes.

B. Quelques exemples de synthèses totales de terpènes

Cette grande diversité de produits naturels est une abondante source de produits aux propriétés biologiques potentiellement intéressantes ; le meilleur exemple en est le taxol, qui est devenu un des médicaments anti-tumoraux phare de ces dernières années. Le développement de nouvelles synthèses de ces composés actifs est donc un objectif des plus intéressants afin de pouvoir examiner leurs potentielles vertus thérapeutiques, ou d'effectuer des études complémentaires de relation-structure-activité.

C'est à partir du squelette carboné, qui caractérise la famille de terpènes dont la molécule est issue, que les chimistes élaborent leur plan de synthèse. C'est pour cela que de nombreuses méthodologies pour la formation d'un système polycyclique sont généralement publiées avant une synthèse totale. Il nous serait impensable de répertorier toutes les synthèses de systèmes polycycliques existants, mais nous allons dans cette partie décrire certaines techniques couramment utilisées.

De nombreuses méthodes de cyclisation de chimie dite « classiques » sont utilisées pour former des systèmes polycycliques complexes dans des synthèses totales de terpènes (**Schéma VI-3**).^{130,131}

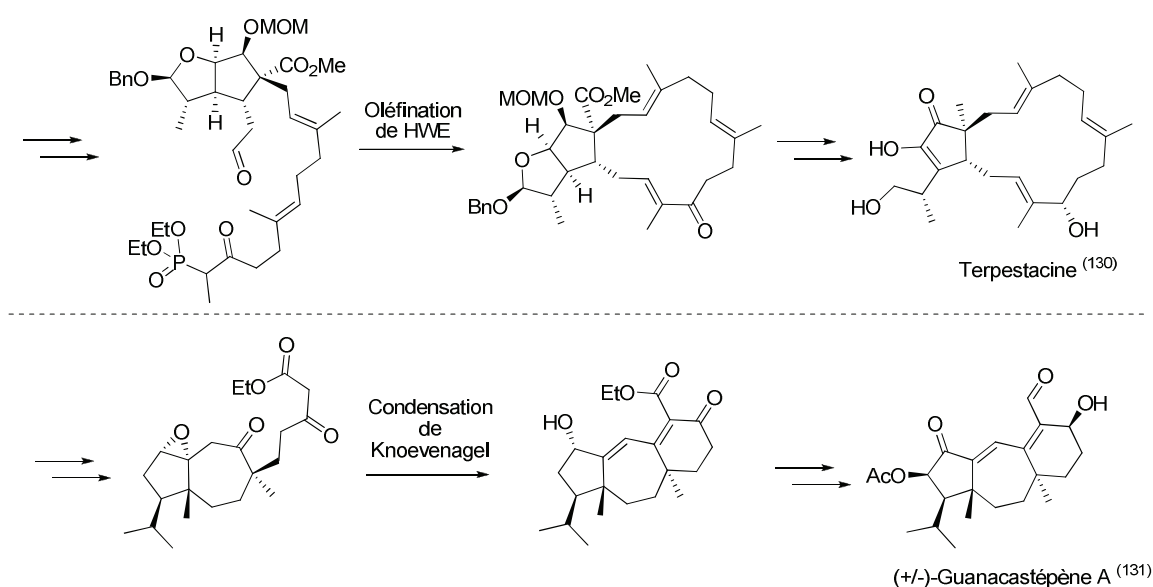


Schéma VI-3 – Cyclisation par voie ionique classique pour la synthèse de terpènes.

D'autres méthodes, quant à elles bien plus « modernes », sont aujourd'hui fréquemment utilisées dans les synthèses totales ; les couplages organométalliques ou la métathèse sont parmi celles qui connaissent le plus de succès (**Schéma VI-4**).^{132,133}

¹³⁰ (a) Tatsuta, K.; Masuda, N.; Nishida, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 83. (b) Tatsuta, K.; Masuda, N. *J. Antibiot.* **1998**, 51, 602.

¹³¹ (a) Tan, D. S.; Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2002**, 41, 2185. (b) Lin, S.; Tan, D. S.; Dudley, G. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2002**, 41, 2188.

¹³² Goldring, W. P. D.; Pattenden, G. *Chem. Commun.* **2002**, 1736.

¹³³ Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16300.

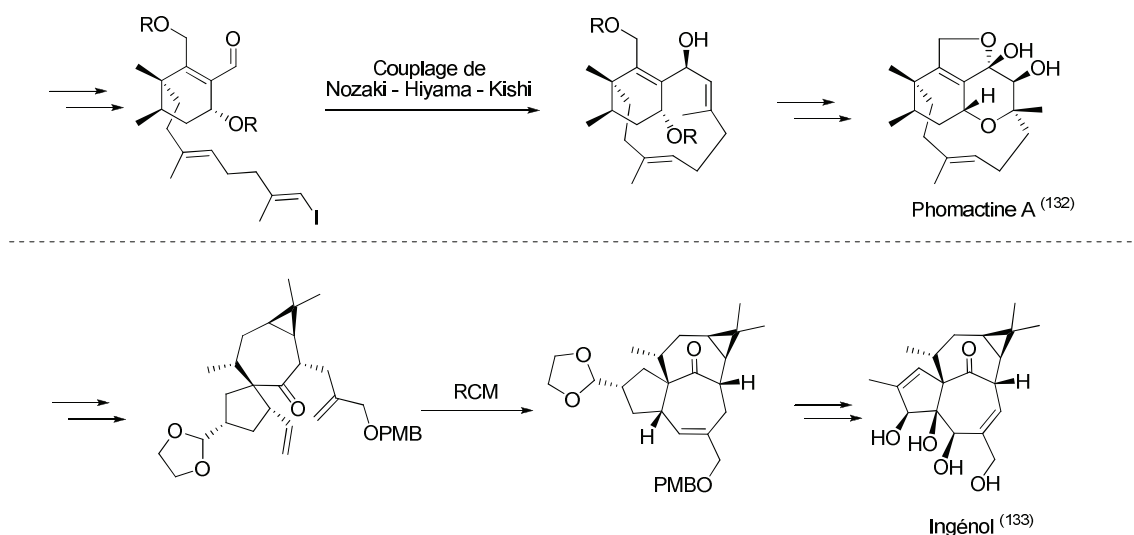


Schéma VI-4 – Synthèse de terpènes via des cyclisations catalysées par des métaux.

Une dernière famille de réactions est relativement incontournable dans la formation de cycles et de polycycles : les réactions de cycloaddition. Elles peuvent permettre d'obtenir très rapidement des squelettes polycycliques d'une rare complexité, et déjà bien fonctionnalisés. Là encore, de très nombreux exemples existent, mais nous n'en citerons ici qu'un seul, révélateur des possibilités offertes par cette méthode (**Schéma VI-5**).¹³⁴

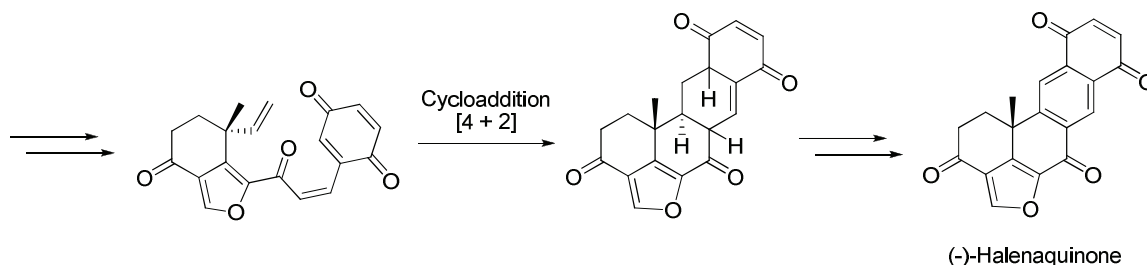


Schéma VI-5 – Formation d'une structure polycyclique par cycloaddition.

Notre approche des cyclisations intramoléculaires va être effectuée grâce à la chimie radicalaire des xanthates développée dans notre laboratoire. La suite de cette partie bibliographique sera donc consacrée à la formation de cycles par voie radicalaire.

¹³⁴ Kienzler, M. A.; Suseno, S.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8604.

II. Quelques principes concernant les cyclisations radicalaires

A. Règles de Baldwin

Les "règles de Baldwin" sont considérées aujourd'hui comme une bonne première approche en matière de possibilité de cyclisation. Dès 1976, Baldwin a donc défini une série de règles servant à prédire la facilité avec laquelle une cyclisation pouvait s'effectuer. Trois facteurs définissent ces réactions : la taille du cycle formé, la caractérisation *endo/exo*, et l'état d'hybridation du site réactionnel (*tet*, *trig* ou *dig*, respectivement pour des carbones sp^3 , sp^2 , et sp).¹³⁵ Il en ressort que les cyclisations de type 3 à 7-*exo-trig* sont des processus favorisés, de même que les 6 et 7-*endo-trig*. Les cyclisations 3 à 5-*endo-trig* sont elles défavorisées.

Une cyclisation d'un radical sur une double liaison pouvant intervenir de deux manières distinctes (en mode *endo* ou *exo*), il est intéressant de savoir quel processus sera plus efficace qu'un autre, lorsque les deux sont favorisés d'après les règles de Baldwin. Les constantes de vitesses dans les réactions de cyclisations radicalaires sont alors la clé de ces explications. Beckwith a ainsi fourni de nombreux résultats permettant d'avoir une idée des ordres de grandeur des constantes cinétiques de ces cyclisations (**Schéma VI-6**).¹³⁶

¹³⁵ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.

¹³⁶ (a) Beckwith, A. L. *J. Tetrahedron*, **1981**, 37, 3073. (b) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3925.

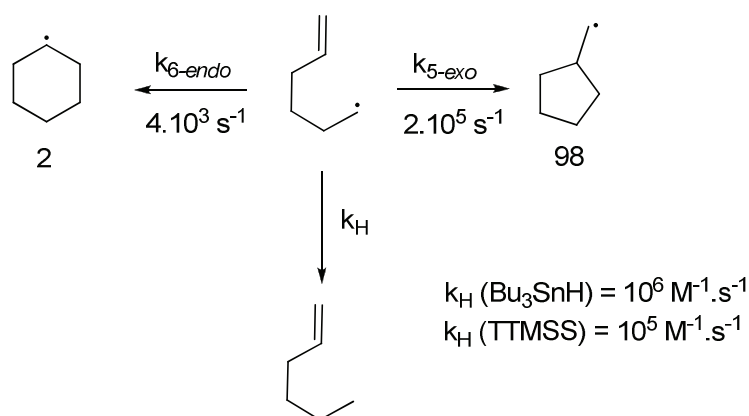


Schéma VI-6 – Constante de vitesse des cyclisations 5-exo ou 6-endo et de la réduction du radical.

Les cyclisations les plus favorables sont, de loin, de type 5-exo-trig, avec une constante de vitesse parmi les plus élevées, ce qui explique l'importante régiosélectivité obtenue dans le **schéma VI-5**. Ce dernier nous permet par ailleurs de comprendre également l'importance de la dilution dans ces réactions de cyclisations, puisqu'avec les systèmes classiquement utilisés $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ ou TTMSS/AIBN , les vitesses de réduction peuvent être encore plus importante en milieu concentré que les vitesses de cyclisations.

Le modèle de Beckwith et Houk a permis de justifier cette différence de vitesse de cyclisation, par l'étude des niveaux énergétiques des états de transitions (**Schéma VI-7**).¹³⁷

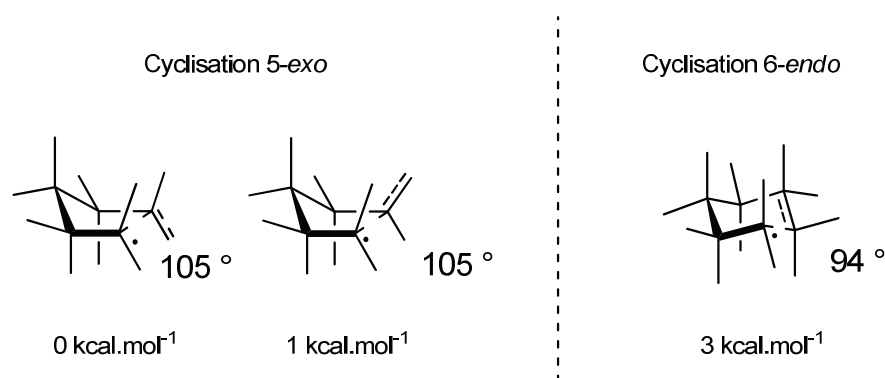


Schéma VI-7 – Modèle de Beckwith-Houk.

¹³⁷ (a) Beckwith, A. L. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 484. (b) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.

L'angle d'attaque idéal d'un radical sur la double liaison étant estimé à 108° , c'est l'état de transition de la cyclisation 6-*endo* qui s'en éloigne le plus, et qui est par conséquent bien moins favorisé que l'état de transition du processus 5-*exo*, où l'angle d'approche est quasi-idéal.

B. Influence des substituants

L'efficacité de l'attaque du radical est également dépendante des substituants, comme l'a montré Beckwith sur l'exemple simple des radicaux de type 5-héxényles (**Schéma VI-8**).^{7a}

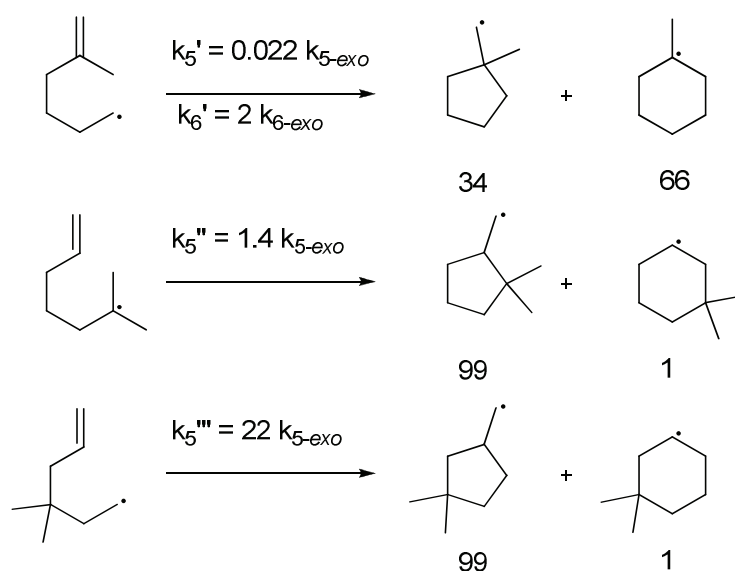


Schéma VI-8 – Effets de substituants sur les cyclisations radicalaires.

Le premier exemple montre que l'attaque en mode 5-*exo* est beaucoup moins rapide si le carbone subissant l'attaque est plus encombré, l'approche du radical étant gênée par le groupement méthyle. Cela a alors pour conséquence de favoriser une cyclisation de type 6-*endo*, stériquement favorisée.

L'importante augmentation de la constante de vitesse du dernier exemple est une illustration de l'effet Thorpe-Ingold, qui rapproche physiquement, à cause du gem-diméthyle, la branche du radical et celle de l'oléfine.

C. Réactivité des radicaux

Le système le plus couramment utilisé pour ces réactions radicalaires est le couple $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, pour former à partir de composés halogénés R-X les radicaux R^\bullet . Cela impose cependant des conditions sur la réactivité de l'halogéné de départ (rappelons que l'énergie de dissociation de la liaison C-Cl est de 334 kJ/mol, contre 284 pour la liaison C-Br et 221 pour la liaison C-I). Les chlorures d'alkyle sont donc généralement très peu réactifs vis-à-vis du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$. Cependant, il est possible de les activer dans des composés de type trichlorométhyle ou chlorodifluorométhyle, et de les faire ainsi réagir avec $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ (*Schéma VI-9*).^{138,139}



Schéma VI-9 – Cyclisation avec des chlorures d'alkyles.

Les radicaux formés dans ces deux exemples du *schéma VI-9* sont alors des radicaux à caractère électrophile, et vont réagir avec l'oléfine *via* une interaction SOMO – HOMO comme nous l'avons vu au chapitre 1.

Il est également nécessaire de contrôler la réactivité du radical nouvellement formé, car une réduction prématurée du composé de départ pourrait intervenir si la réaction de cyclisation était fortement ralentie (*Schéma VI-10*).¹⁴⁰

¹³⁸ Watanabe, Y.; Ueno, Y.; Tanaka, C.; Okawara, M.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3953.

¹³⁹ Barth, F.; O-Yang, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5873.

¹⁴⁰ Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Ohara, H.; Takagi, Y.; Kihara, H.; Zagatti, P.; Renou, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 252.

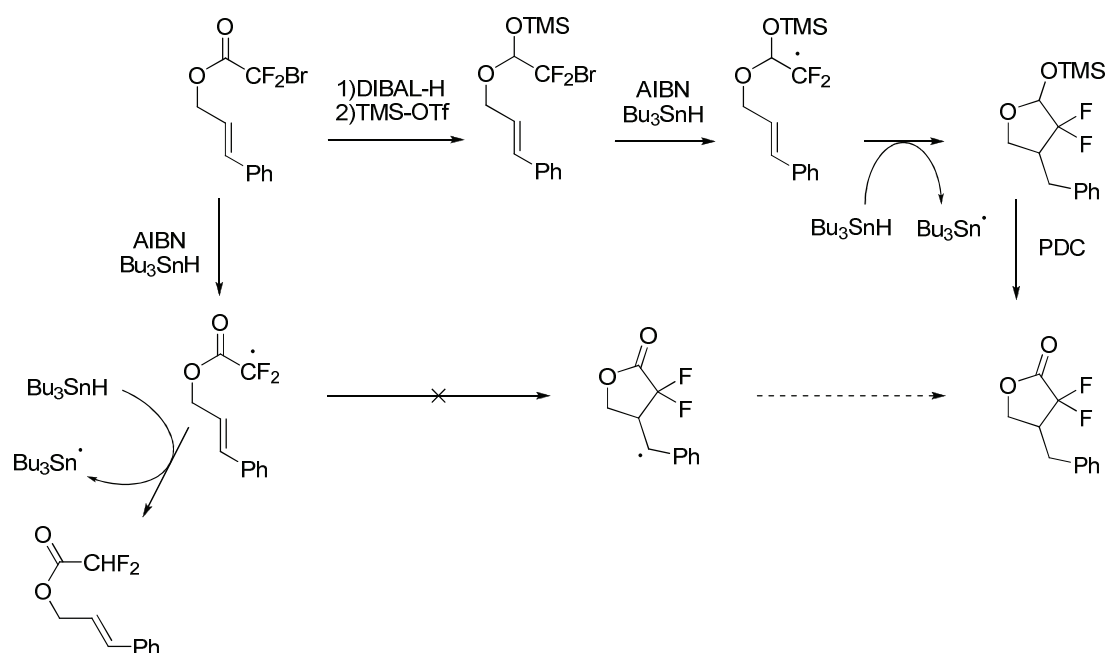


Schéma VI-10 – Réduction prématurée de l'intermédiaire radicalaire par Bu_3SnH .

D. Contrôle cinétique, contrôle thermodynamique

La notion de contrôle cinétique et de contrôle thermodynamique existe également dans les cyclisations radicalaires. Par exemple, la cyclisation de type *5-endo-trig* est considérée comme un processus défavorisé dans les règles de Baldwin.¹⁴¹ Ces transformations sont toutefois rendues possibles, si des contraintes stériques ou géométriques ou des effets électroniques lui sont favorables. L'exemple du **schéma VI-11** montre un radical intermédiaire formé après cyclisation *5-endo* plus stable que le radical de départ, car stabilisé par un effet capto-datif.¹⁴²

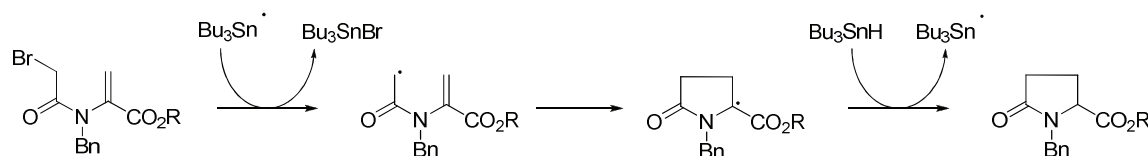


Schéma VI-11 – Mécanisme sous contrôle thermodynamique.

¹⁴¹ Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736.

¹⁴² Goodall, K.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 491.



III. Exemples de cyclisations radicalaires

A. Formation de cycle de petites tailles

L'étude de la formation des cycles à trois chaînons par des mécanismes de type 3-*exo-trig* est extrêmement limité, à cause de l'importante tension de cycle existante. Cependant, il est possible de trouver certains exemples de telles transformations (**Schéma VI-13**).¹⁴⁴

¹⁴³ Devin, P.; Festerbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5511.

¹⁴⁴ Villar, H.; Guibé, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9517.

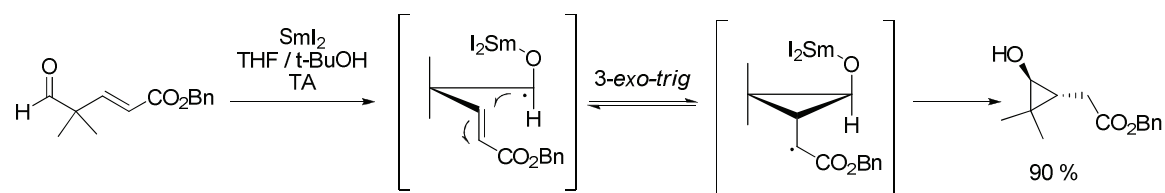


Schéma VI-13 – Cyclisation de type 3-exo-trig.

Des cycles à quatre chaînons peuvent quant à eux également être formés par des mécanismes de type 4-exo-trig, bien que la tension de cycle soit toujours très importante. La clé de ces cyclisations réside dans la formation d'un nouveau radical beaucoup plus stabilisé que le radical de départ, entraînant un gain d'énergie permettant de compenser l'énergie à fournir pour la fermeture du cycle tendu à quatre chaînons (Schéma VI-14).¹⁴⁵

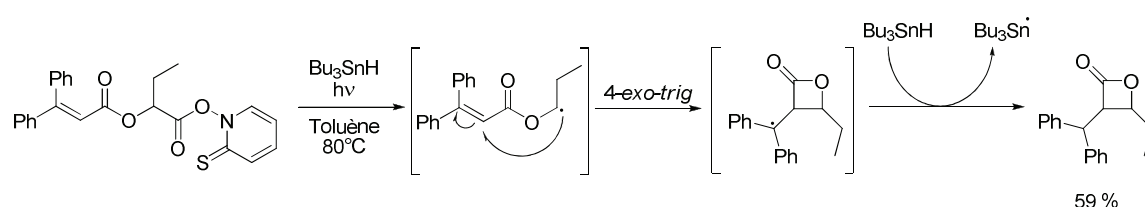


Schéma VI-14 – Cyclisation 4-exo-trig.

Si ces formations de cycles de petites tailles sont aussi difficiles à effectuer, c'est à cause de leur caractère réversible. La réouverture de cycle est généralement bien favorisée puisqu'elle libère toute la tension propre à sa structure. Le schéma VI-15 donne un ordre de grandeur des vitesses de cyclisation et d'ouverture de cycle pour un cyclopropane et un cyclobutane.¹⁴⁶

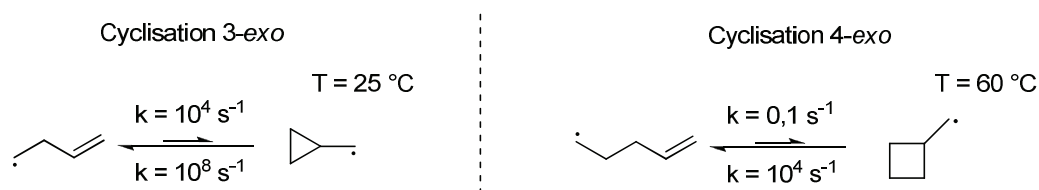


Schéma VI-15 – Cinétique des cyclisations 3-exo et 4-exo.

¹⁴⁵ Castle, K.; Hau, C.-S.; Sweeney, J. B.; Tindall, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 757.

¹⁴⁶ Park, S.-U.; Varick, T. R.; Newcomb, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2975.

L'exemple précédent est un cas où le radical cyclisé est bien plus stable que le radical de départ, permettant de modifier sensiblement les cinétiques de réactions. D'autres méthodes existent pour favoriser la cinétique de cyclisation, comme l'utilisation de l'effet Thorpe-Ingold, déjà rencontré sur le *schéma VI-8*. Sur des cyclisations difficiles, ces méthodes ont permis d'inverser la tendance en favorisant alors la formation du produit cyclisé (*Schéma VI-16*).¹⁹

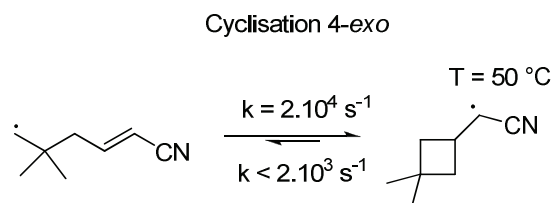


Schéma VI-16 – Cinétique plus favorable d'une cyclisation 4-exo.

Le problème provenant de la réversibilité de la cyclisation, une autre méthode pour forcer cette dernière consiste à empêcher la réaction inverse de fragmentation. Pour cela, l'utilisation de groupe qui serait éliminé par β -fragmentation permettrait d'obtenir une réaction qui serait alors irréversible. En utilisant ce principe, Jean-Baptiste Saunier durant sa thèse au laboratoire a ainsi pu former des β -lactames par cyclisation 4-exo, (*Schéma VI-17*).¹⁴⁷

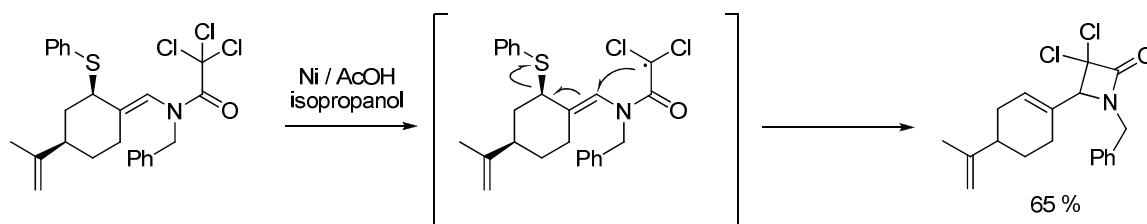


Schéma VI-17 – Cyclisation 4-exo forcée grâce à une β -fragmentation.

¹⁴⁷ Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1397.

B. Transfert d'hydrogène

Un type de transformation intéressant concerne les transferts d'hydrogène. Les transferts d'hydrogène les plus courants sont de type [1,5], car ils passent par un état de transition cyclique à six centres.¹⁴⁸ Ces mécanismes ont souvent été utilisés dans des séquences transfert/cyclisation 5-exo à partir de radicaux vinyliques ou aryliques (**Schéma VI-18**).¹⁴⁹

Les transferts d'hydrogène sont alors très favorisés puisqu'ils peuvent aboutir à la formation de radicaux bien plus bas en énergie, centré sur des carbones de type sp^3 plutôt que sur des carbones sp^2 , ce qui explique alors des constantes de vitesse plutôt élevées de l'ordre de 10^7 s^{-1} .

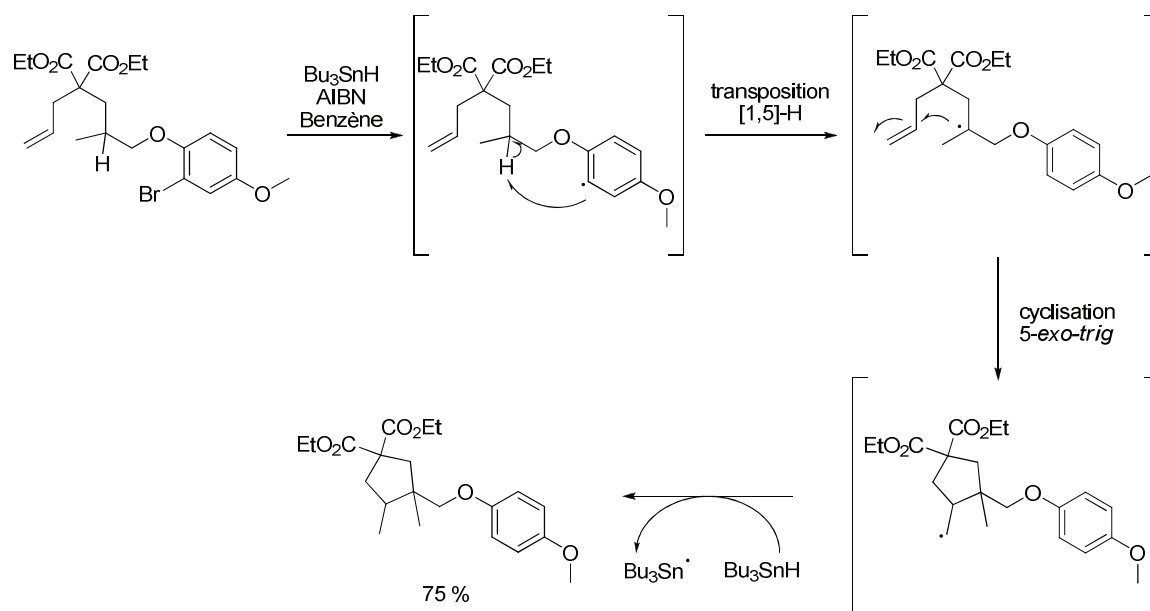


Schéma VI-18 – Séquence transfert d'hydrogène [1,5]/cyclisation 5-exo-trig.

¹⁴⁸ De nombreuses autres possibilités de transfert existent, mais peuvent être défavorisées pour des raisons de géométries ou entropiques. Des transferts [1,4] (très rare !) ont été décrits par Jean-Baptiste Saunier, et le lecteur intéressé pourra se référer pour cela à : (a) *Thèse de doctorat de J.-B. Saunier*, Chapitre 5, paragraphe II-4, *Ecole Polytechnique*, **1996**. (b) Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2087.

¹⁴⁹ Curran, D. P.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3142.

C. Formation de cycles de taille moyenne ou grande

Les cyclisations pour la formation de cycles de tailles « moyennes à grandes » peuvent être menées en utilisant des solutions très diluées d'hydrures. Il n'y a alors pas de grandes différences énergétiques concernant l'état de transition des cyclisations *exo* ou *endo*, car les tensions de cycles de ces états de transition sont considérablement réduits.

Les cyclisations radicalaires impliquant des radicaux carbonés étant souvent irréversibles, elles sont de ce fait sous contrôle cinétique. Dans le cas des grands cycles, c'est donc le critère de la gêne stérique qui domine, ce qui favorise donc les cyclisations en mode *endo* (*Schéma VI-19*).¹⁵⁰

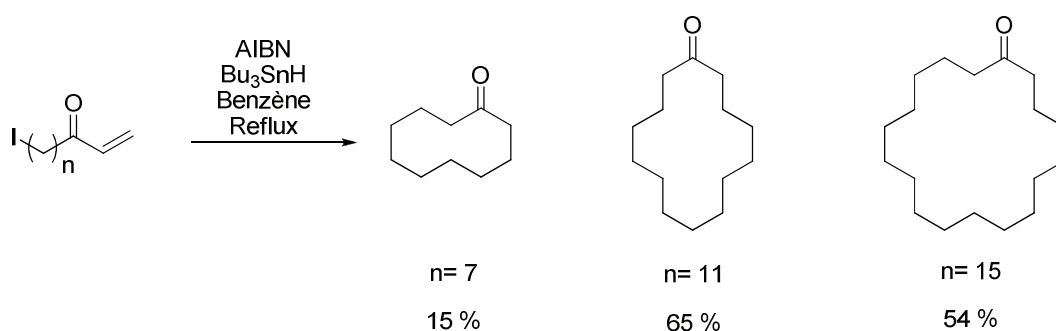


Schéma VI-19 – Cyclisation de type 10- 14- 18- *endo-trig*.

Dès la formation de cycle à sept ou huit chaînons, ce mode *endo* est favorisé, et tout particulièrement dans les cas d'oléfines terminales qui sont stériquement plus favorable. Il apparaît cependant que les fermetures de cycles *via* des réactions de type 7-*endo-trig*, 9-*endo-trig*, et 10-*endo-trig* ne sont pas les plus efficaces (*Schéma VI-20*).¹⁵¹

¹⁵⁰ Porter, N. A.; Magnin, D. R.; Wright, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2787.

¹⁵¹ (a) Lee, E.; Yoon, C. H.; Lee, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10981. (b) Lee, E.; Yoon, C. H.; Lee, T. H.; Kim, S. Y.; Ha, T. J.; Sung, Y.-S.; Park, S.-H.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7469.

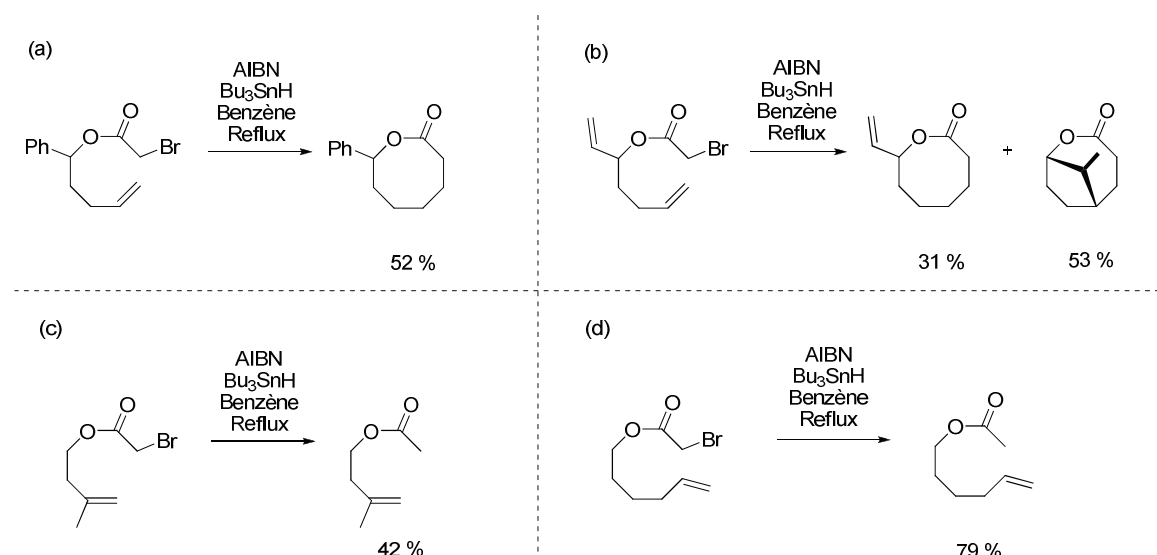


Schéma VI-20 – Exemple d'efficacité de la cyclisation de type 8-endo-trig.

De manière très surprenante, il est intéressant de remarquer que dans l'exemple (b), la première cyclisation possible 5-*exo* ou 8-*endo* est sélective à 100 % en faveur de cette dernière.

Par ailleurs, les exemples (c) et (d) traduisent également la plus grande difficulté à effectuer des cyclisations de type 7-*endo* ou 9-*endo*, même sur une oléfine terminale, et les produits majoritaires isolés sont alors les produits de réduction prématurée.

La chimie des xanthates de notre laboratoire représente une bonne alternative à la chimie de l'étain comme nous avons pu le voir au chapitre 2, pour certaines réactions difficiles, et les synthèses de cycles originaux ont pu être effectuée grâce à elle, avec par exemple la formation du motif polycyclique de la pleuromutiline utilisant une cyclisation de type 8-*endo-trig*.²⁹

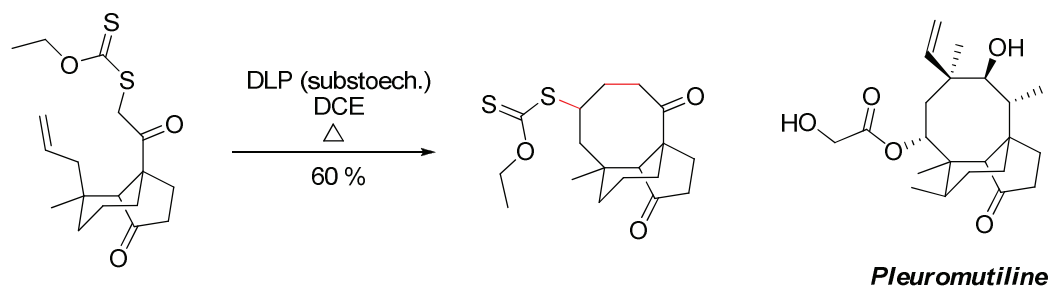


Schéma VI-21 – Synthèse du squelette de la pleuromutiline.

D. Alternatives aux composés stannylés

Comme nous avons pu le constater, une très grande partie des travaux effectués en matière de chimie radicalaire l'ont été en utilisant le couple $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$. Les dérivés d'étain ont à ce jour une toxicité démontrée et sévère,¹⁵² qui tendent à le bannir des procédés de fabrication dans l'industrie par exemple. Des couples non-dérivés de l'étain sont parfois utilisés, comme par exemple $\text{Ph}_4\text{Si}_2\text{H}_2/\text{AIBN}$, ou $\text{Ph}_4\text{Si}_2\text{H}_2/\text{Et}_3\text{B}$, ou encore $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH/AIBN}$. L'iodure de samarium SmI_2 est une alternative (*schéma VI-13*), dans la catégorie de réactifs de transferts monoélectroniques, avec le triacétate de manganèse, ou le nitrate de cérium et d'ammonium.

Nous nous intéresserons plus particulièrement à un réactif récemment décrit par Barton comme étant un bon réactif radicalaire et donneur d'hydrogène, l'acide hypophosphoreux H_3PO_2 (que nous avons déjà utilisé dans les chapitres 5 et 6 pour des réactions de réduction de xanthates).¹⁵³

En lieu et place du toxique hydrure de tributyl étain, l'acide hypophosphoreux peut générer l'espèce $\text{HPO}_2^{\cdot-}$ (en milieu basique), qui propagera la réaction en chaîne radicalaire à la place de $\text{Bu}_3\text{Sn}^{\cdot}$. Une cyclisation 5-exo-trig a ainsi permis à Fukuyama et Reding d'effectuer la synthèse totale de la (+/-)-catharanthine (*Schéma VI-22*).¹⁵⁴

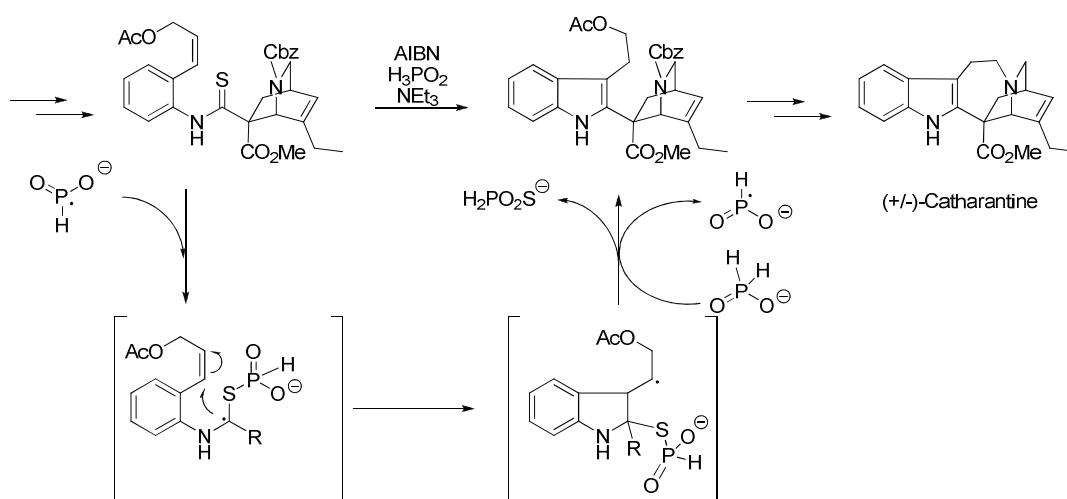


Schéma VI-22 – Remplacement de Bu_3SnH par H_3PO_2 .

¹⁵² Lauwerys, R. R.; Haufrond, V.; Hoet, P.; Lison, D. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, 5^{ème} éd., Masson, **2007**, pp. 279 – 283.

¹⁵³ (a) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709. (b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6838.

¹⁵⁴ Reding, M. T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 973.

Conclusion

Cette introduction bibliographique nous permet de situer notre travail au sein de la chimie radicalaire, un domaine de la chimie qui a connu un essor très important depuis ces dernières décennies.

Les terpènes constituent une famille de composés extrêmement importante, à cause de leur incroyable diversité, et de leur fort potentiel de molécules biologiquement actives. La formation de structures polycycliques a toujours été un challenge pour les chimistes de synthèse, et la chimie radicalaire fournit un nouvel outil intéressant pour la création de ces squelettes carbonés parfois très originaux. Seulement comme nous l'avons remarqué précédemment, la plupart de ces méthodes utilisent des composés dérivés de l'étain, qui ont une grande toxicité avérée sur les organismes vivants, et présentent aussi des limitations dans la taille des cycles accessibles à cause de la grande vitesse de réaction des radicaux avec les stannanes.

La suite de ce mémoire va ainsi présenter une solution alternative, utilisant la chimie radicalaire des xanthates, et permettant d'obtenir des composés cycliques et polycycliques fonctionnalisés de tailles variés, reproduisant aisément des squelettes terpéniques.

CHAPITRE 7

LES XANTHATES DANS LA SYNTHÈSE DE SQUELETTES POLYCYCLIQUES VARIÉS

Introduction

La méthodologie présentée au chapitre 5 ayant été bien mise au point et s'étant révélée particulièrement efficace, elle pouvait être utilisée pour une voie de synthèse systématique de cycles et de polycycles (**Schéma VII-1**). Il est pour cela nécessaire de former des substrats comportant une oléfine, et un carbonyle (aldéhyde ou cétone), relié par une chaîne dont la longueur déterminerait la taille du cycle nouvellement formé.

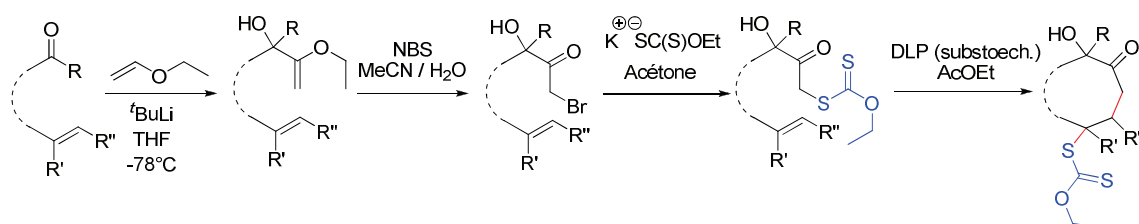


Schéma VII-1 – Stratégie envisagée pour la formation de cycles variés.

La chimie des xanthates a d'ores et déjà prouvé son efficacité concernant la synthèse de cycle à 5 chaînons, avec par exemple un cas déjà décrit dans ce manuscrit à la fin du chapitre 4 (**Schéma VII-2**).

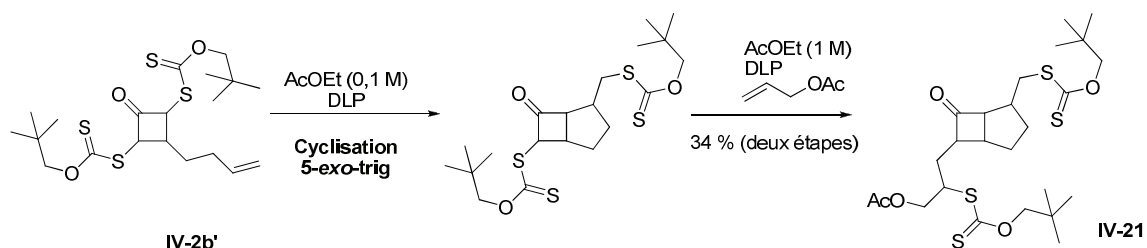


Schéma VII-2 – Exemple de cyclisation 5-exo-trig.

Dans la suite de ce chapitre, nous nous efforcerons maintenant à démontrer l'efficacité de cette méthodologie dans la synthèse de cycle à six, sept, et même huit chaînons.

I. Synthèse de dérivés de cyclohexanone

A. Cyclisation intramoléculaire et formation de *trans*-décaldines

La formation d'un cycle à six chaînons a donc été envisagée suivant la rétrosynthèse présentée sur le *schéma VII-3*.

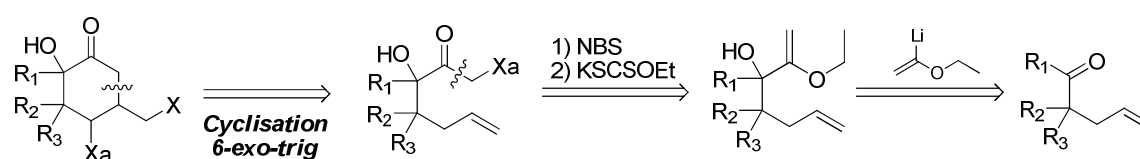


Schéma VII-3 – Rétrosynthèse pour la cyclisation de type 6-exo-trig.

Seule une cyclisation de type 6-*exo*-trig semblait être intéressante à envisager pour la formation de cycle à 6 chaînons. En effet, comme il a été souligné dans le chapitre précédent, la cyclisation de type 6-*endo*-trig est en compétition avec la 5-*exo*-trig, avec une nette préférence générale pour cette dernière. C'est pour cette raison que la synthèse de ces dérivés de cyclohexanone a été envisagée comme présentée sur le schéma précédent.

Les décalines sont des motifs qui ont été beaucoup étudiés, car ces structures se retrouvent dans de très nombreux produits naturels. De nombreux terpènes présentent le motif de *trans*-décaline ou de *cis*-décaline, et des molécules d'intérêt biologique majeur comme les stéroïdes sont construits sur des squelettes polycycliques constitués principalement de décalines (*Schéma VII-4*).

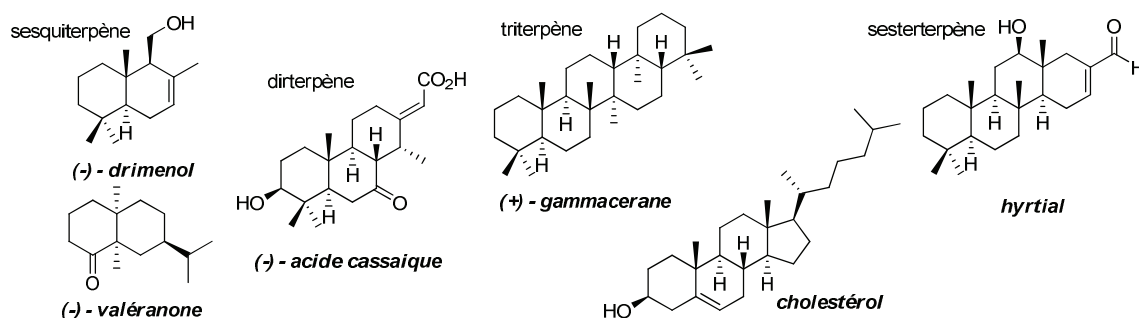
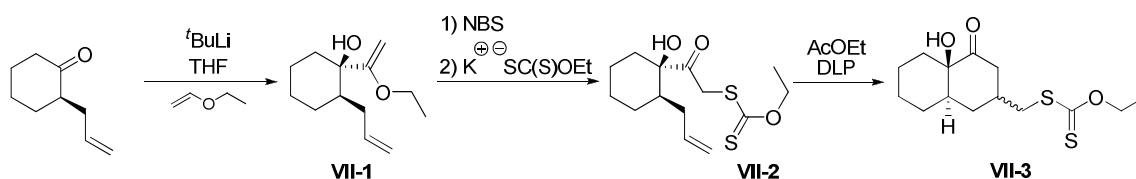


Schéma VII-4 – Les décalines dans la nature.

L'utilisation d'une 2-allyl-cyclohexanone comme composé de départ devait ainsi permettre la formation de *trans*-décaline rapidement et efficacement, en suivant ainsi cette méthodologie (Schéma VII-5) ; la jonction de cycle *trans* provenant de l'addition de l'anion lithié sur la cyclohexanone du côté opposé au groupement allyle déjà présent.


 Schéma VII-5 – Stratégie de synthèse d'une *trans*-décaline par voie radicalaire en 4 étapes.

Les premières étapes ont été effectuées sans purification intermédiaire, comme cela avait déjà été le cas dans le chapitre 5, et ont abouti à la formation du composé VII-2 avec un très bon rendement global, sous la forme d'un unique diastéréoisomère de configuration *trans* (Schéma VII-6).

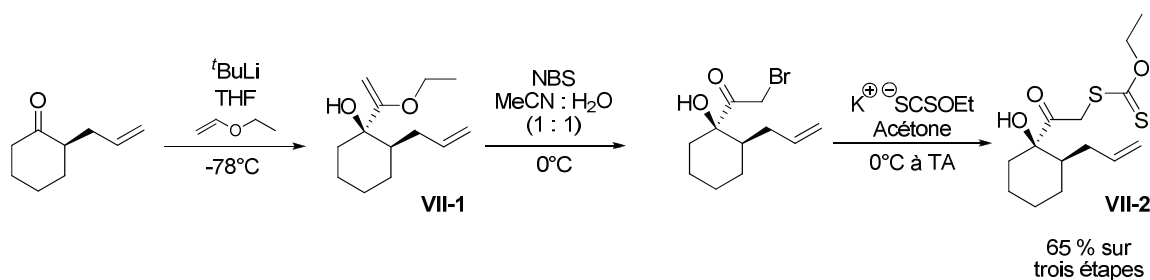


Schéma VII-6 – Synthèse du précurseur VII-2.

La mise en réaction de ce dernier dans des conditions de cyclisation radicalaire, dans l'acétate d'éthyle et en présence de quantités substœchiométriques de peroxyde, devrait ainsi permettre la formation d'un bicyclic de type décaline suivant un mode 6-*exo*-trig. Le composé **VII-3** a ainsi bien été obtenu, mais afin de déterminer avec plus de certitudes le ratio diastéréoisomérique obtenu, le xanthate a été réduit pour faciliter l'analyse des spectres RMN (*Schéma VII-7*).

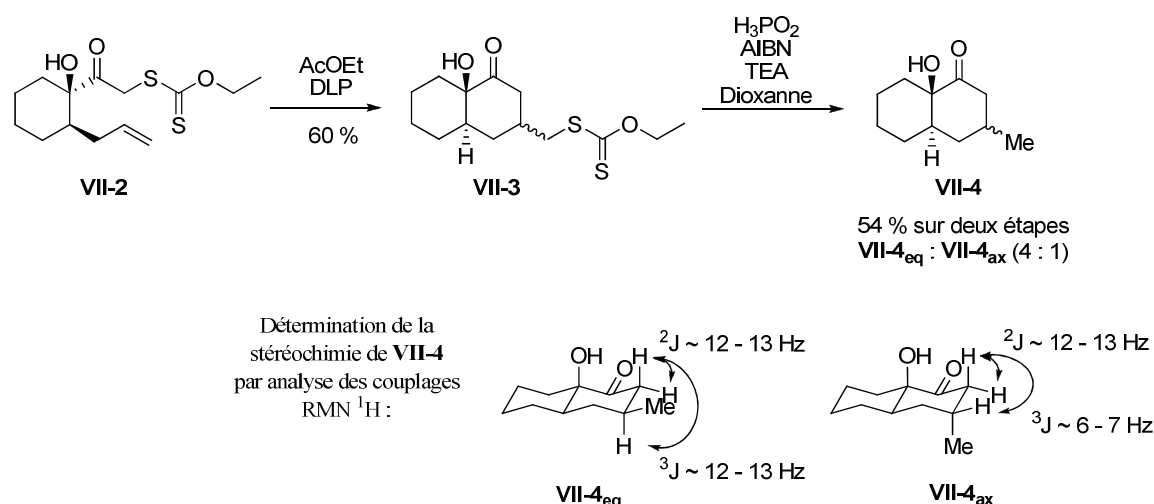


Schéma VII-7 – Synthèse et stéréochimie de la bicyclo[4.4.0]décanone.

Le produit réduit a permis en effet de déterminer la position du méthyle dans le bicyclic obtenu, en déterminant la présence de couplage $^3J_{\text{ax-ax}}$ ou $^3J_{\text{ax-éq}}$ (sensiblement plus petite) sur l'hydrogène axial en alpha de la cétone.

Afin d'améliorer les rendements pour la formation de cette décaline, des conditions de cyclisations réductrices ont été envisagées (*Schéma VII-8*). Ainsi, le précurseur **VII-2** a été mis en réaction dans l'isopropanol en présence de DLP stœchiométrique, ou avec de l'acide hypophosphoreux en présence d'AIBN catalytique.

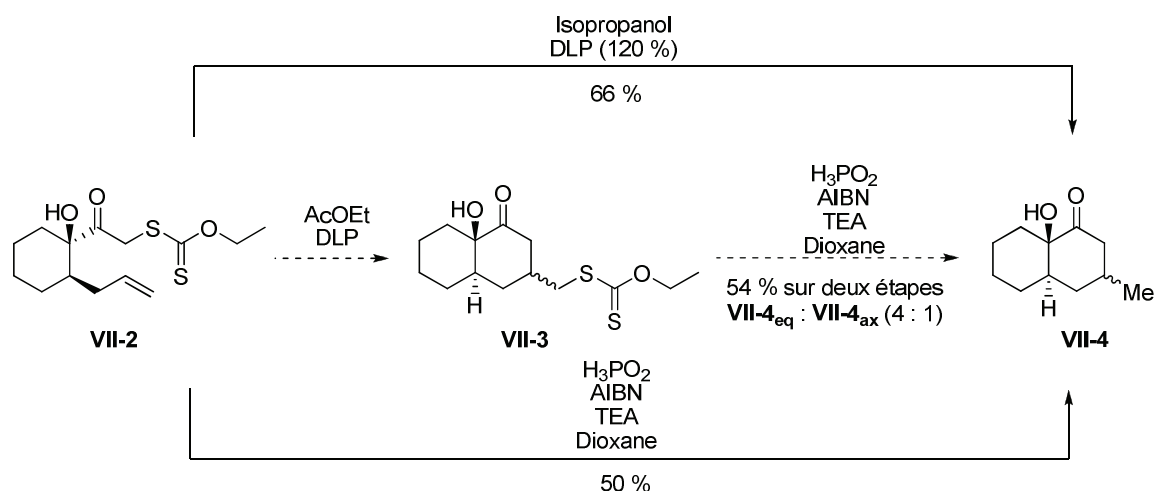


Schéma VII-8 – Cyclisation réductrice de VII-3.

Les résultats obtenus furent alors très satisfaisants, compte tenu de la difficulté inhérente à ces réactions.

La réduction du radical par l'isopropanol n'intervient pas de manière prématurée. Cependant, l'acide hypophosphoreux étant un meilleur donneur d'hydrogène, une partie du xanthate réduit avant cyclisation a pu être détecté sur la RMN du brut. Ces conditions n'ont pas été optimisées, mais une dilution pourrait peut-être ralentir la réduction du radical avant cyclisation, et ainsi améliorer le rendement de la réaction.

B. Cyclisation avec oléfine relais : un accès aux cis-décalines

Ces premiers essais de cyclisations de type 6-*exo*-trig étant satisfaisants, une modification permettant d'introduire diverses fonctionnalités dans le bicyclic a été étudiée.

Cette méthode est semblable à celle utilisée pour la synthèse de tétralones¹⁵⁵ : une première addition sur une oléfine crée un nouveau radical, qui pourra alors cycliser sur une oléfine déjà présente sur la molécule (*Schéma VII-9*).

¹⁵⁵ Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759.

Synthèse de tétralones grâce à la chimie des xanthates:

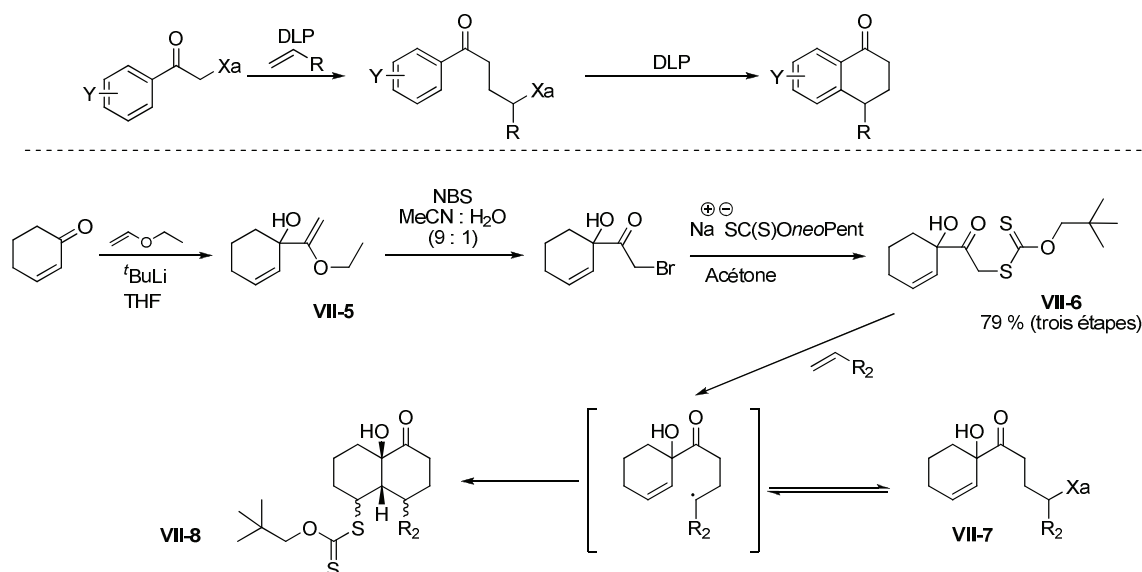


Schéma VII-9 – Synthèse de bicyclo[4.4.0]décanones fonctionnalisées.

La cyclisation 6-*exo*-trig crée trois nouveaux centres asymétriques, et cela complique d'autant les spectres RMN ^1H .

Cependant nous pouvions espérer une bonne stéréosélectivité dans la formation du bicycle : bien que les *trans*-décalines soient généralement bien plus stables que les *cis*-décalines (la différence énergétique entre la *trans*-décaline et la *cis*-décaline atteint 12 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),¹⁵⁶ une jonction de cycle *cis* était attendue dans la synthèse du bicycle

Tous les composés obtenus ont permis de justifier ces considérations. En effet, une fine analyse des constantes de couplages RMN sur les différents "hydrogènes critiques" ont permis de confirmer cette supposition (**Schéma VII-10**).

¹⁵⁶ Golender, L.; Senderowitz, H.; Fuchs, B. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, 370, 221.

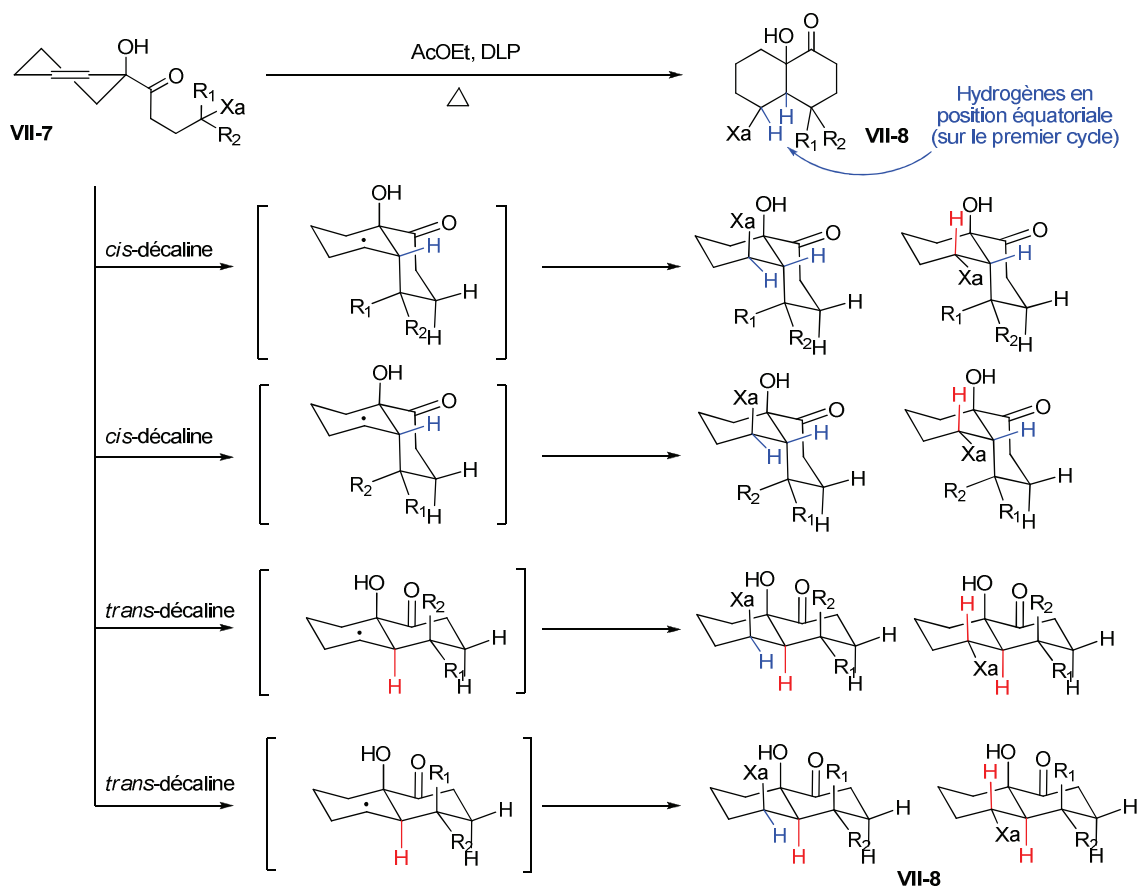


Schéma VII-10 – Détermination de la stéréochimie par analyse des couplages RMN ^1H .

Sur les composés majoritaires, la présence d'un hydrogène à la jonction de cycle ne présentant que de très petites constantes de couplages impliquait forcément la présence d'un **hydrogène en position équatoriale**, et donc une conformation de *cis*-décaline. Le xanthate de *néopentyle* étant volumineux, il aurait été plus naturel de l'envisager en position équatoriale, plaçant alors l'hydrogène en position axiale. Cependant, comme nous pouvons le constater sur le **schéma VII-10**, l'accès du xanthate par la position équatoriale est fortement gêné par le second cycle, favorisant ainsi une approche axiale, et plaçant alors bien l'**hydrogène en position équatoriale**. Seul une *cis*-décaline permet d'obtenir ce résultat, car l'isomère *trans* aurait logiquement favorisé l'arrivée du xanthate en position équatoriale.

Devant la multitude de diastéréoisomères qui pouvaient être obtenus, il était déjà satisfaisant de voir la facilité avec laquelle nous pouvions former des *cis*-décalines, défavorisées d'un point de vue énergétique par rapport au *trans*-décaline. L'utilisation

d'une oléfine comme le pivalate de vinyle a permis par exemple d'obtenir les *cis*-décaldines fonctionnalisées **VII-8a** avec un bon rendement global de 42 %.

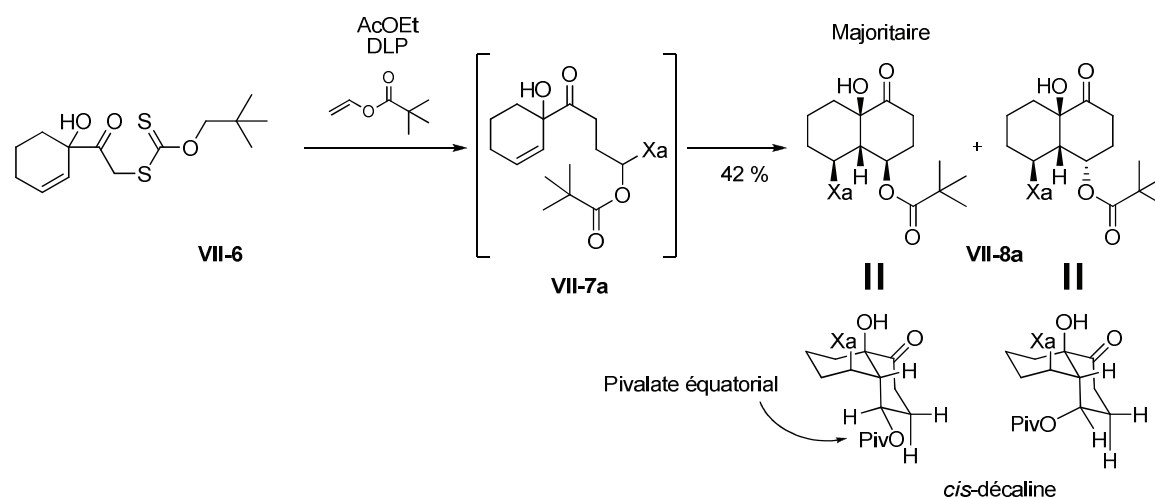


Schéma VII-11 – *Cis-décaldines fonctionnalisées avec un pivalate.*

Il était relativement difficile d'isoler le produit **VII-7a**, car la polarité de ce dernier était relativement proche du composé **VII-8a**, et des analyses RMN effectuées au cours de la réaction ont montré que la cyclisation 6-*exo*-trig commençait avant que l'addition radicalaire donnant **VII-7a** ne soit complète.

Dans une tentative de simplification des spectres, des oléfines terminales symétriques ont été utilisées. A l'issu de la première addition, en plus d'obtenir un radical tertiaire relativement stable, la gêne stérique est relativement importante, compliquant le bon déroulement de la cyclisation 6-*exo*-trig (**Schéma VII-12**).

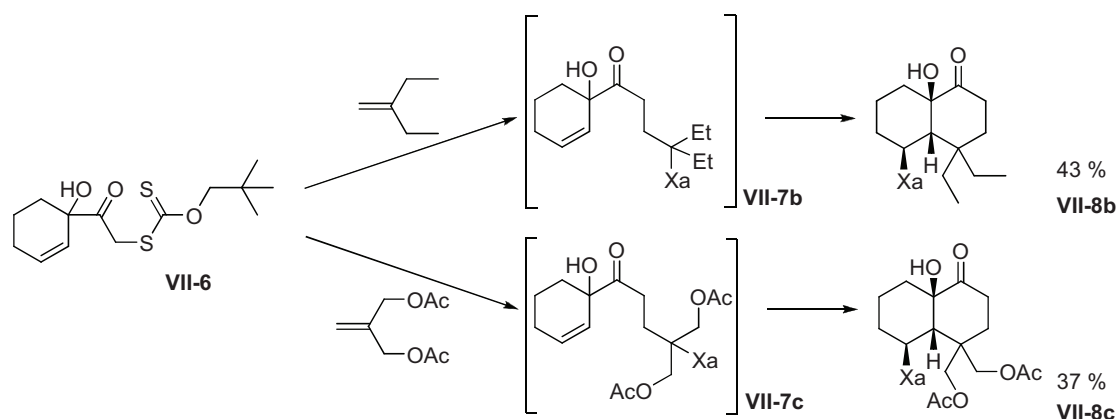


Schéma VII-12 – *Utilisation d'oléfines symétriques.*

L'utilisation de vinyltriméthylsilane ou d'allyltriméthylsilane fournit après addition du radical issu de **VII-6** un radical secondaire. Cependant, dans le premier cas, le produit **VII-7d** a pu être isolé et caractérisé, avec un bon rendement, et sans aucune trace visible de produit de cyclisation, alors que le composé **VII-7e** cyclise avant que la première addition radicalaire ne soit terminée (*Schéma VII-13*).

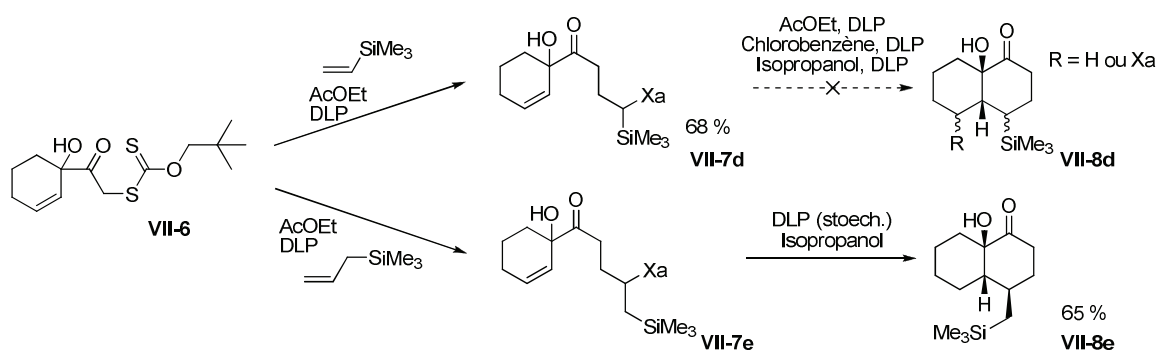


Schéma VII-13 – Différence de réactivité entre radical α -silylé et β -silylé.

Par ailleurs, toutes les tentatives de cyclisation du composé **VII-7d** ont échoué, confirmant bien les difficultés rencontrées dans la cyclisation du radical α -silylé formé : ce dernier étant trop encombré, la cyclisation devient impossible.

Il est également intéressant de noter que le composé **VII-7e** (en mélange avec le xanthate de la *cis*-décane) a été mis en réaction dans des conditions de cyclisation réductrice, dans l'isopropanol, nous permettant d'obtenir **VII-8e**, (et donc un centre asymétrique en moins), et avec le meilleur rendement observé en utilisant cette méthodologie (65 %).

Ceci nous permet ainsi d'affirmer que les cinétiques de cyclisations 6-*exo* sont suffisamment élevées, pour que cette dernière ait lieu avant la réduction par l'isopropanol. Par ailleurs, dans tous ces exemples, aucun produit de cyclisation 7-*endo* n'a pu être détecté, ce qui implique que les cinétiques des cyclisations 6-*exo* sont non seulement bien plus élevées que celles des réductions dans l'isopropanol, mais aussi que celles des cyclisations 7-*endo*, justifiant la tendance générale à former des cycles à six chaînons.

II. Formation de cycles à sept chaînons

A. Choix du modèle pour la cyclisation

Les cycles à cinq, six, sept chaînons sont les plus couramment rencontrés, grâce à leur faible tension de cycles. Mais s'il existe de nombreuses méthodes pour former des dérivés de cyclopentanes et de cyclohexanes, les méthodes générales pour la synthèse de cycle à sept chaînons sont rares. Il est communément accepté que des facteurs entropiques défavorisent les cyclisations radicalaires formant des cycles à sept chaînons, mais des exemples peuvent être trouvés dans la littérature où des cyclisations de type 7-*exo* (respectivement 7-*endo*) sont préférées à des cyclisations de type 8-*endo* (respectivement 6-*exo*).

Par ailleurs, il existe dans la nature un très grand nombre de produits naturels comportant un cycle à sept chaînons. Parmi eux, les squelettes de type bicyclo[3.5.0]décane sont extrêmement courants (bien plus que les bicyclo[4.5.0]undécane) (*Schéma VII-14*).

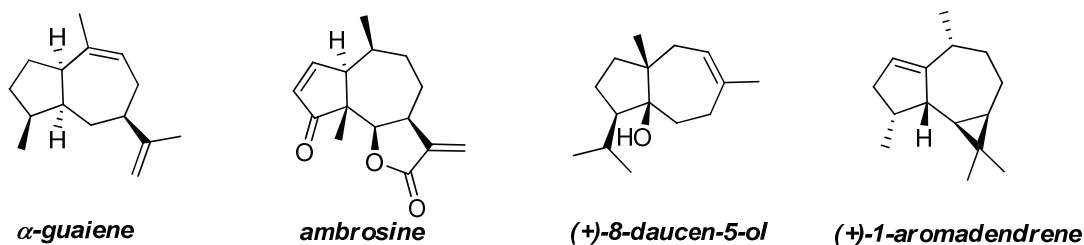


Schéma VII-14 – Sesquiterpènes formés sur un squelette de type bicyclo[3.5.0]décane.

La formation d'un cycle à sept chaînons juxtaposé à un cycle à six chaînons n'est pas favorisée, comme nous avons pu le voir dans le paragraphe précédent. Cependant, au vu de l'abondance dans la nature de bicyclic 5/7, il était légitime de se s'interroger quant à la possibilité de cyclisation 7-*endo* en lieu et place de la 6-*exo* sur des cyclopentanes (*Schéma VII-15*).

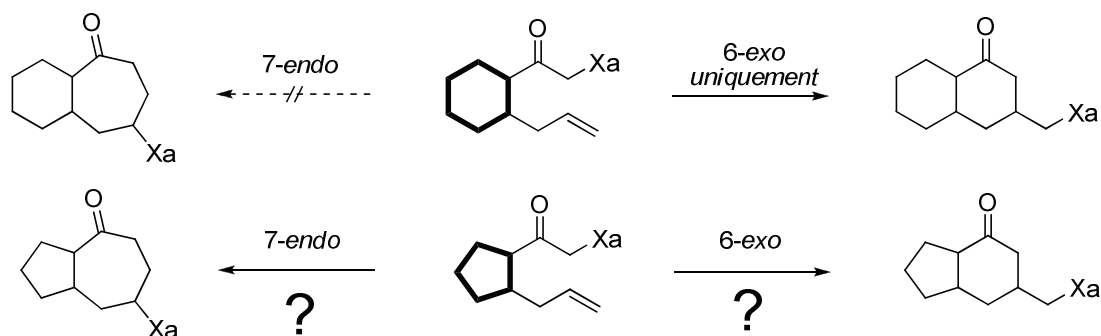


Schéma VII-15 – Choix d'un modèle pour une cyclisation 7-endo.

B. Synthèse des précurseurs et cyclisation

Afin d'atteindre un squelette de type bicyclo[3.5.0]décane, plusieurs précurseurs ont été envisagés en parallèle. Les molécules **VII-11** et **VII-12** ont donc été choisies pour appliquer notre méthodologie (Schéma VII-16).

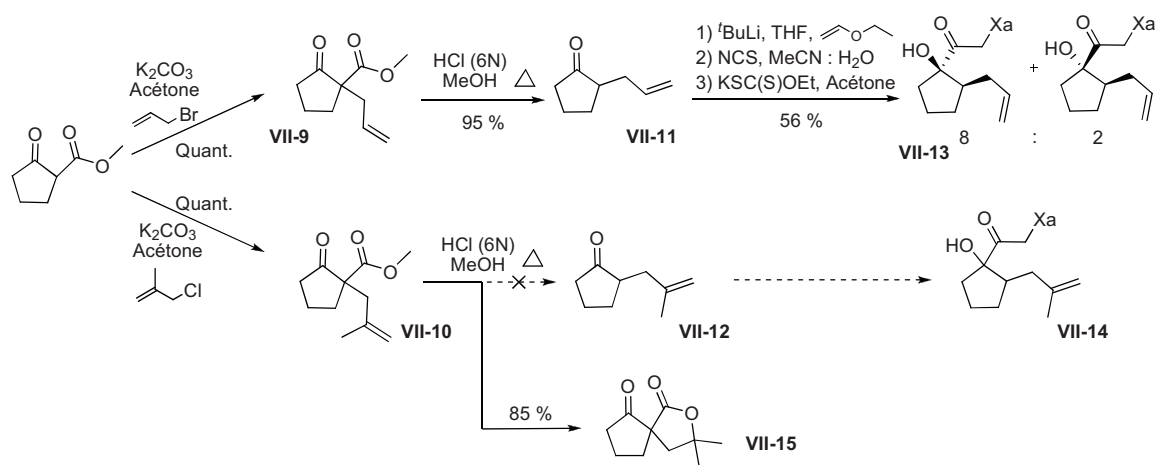


Schéma VII-16 – Formation des précurseurs.

Le choix du composé **VII-12** a été fait afin de favoriser une cyclisation 7-endo, au lieu de la cyclisation 6-exo, que nous craignons éventuellement de voir sur l'oléfine non-encombrée de **VII-13**. Cependant, après des alkylations quantitatives permettant d'obtenir **VII-9** et **VII-10**, les étapes de décarboxylation de ces derniers nous ont posé des problèmes. Des conditions basiques ouvraient la cyclopentanone sur les composés **VII-9** et **VII-10**. De plus, dans les conditions acides utilisées, la spiro-lactone **VII-15** a été

obtenue avec un excellent rendement, au lieu du produit attendu de décarboxylation **VII-12**. Plusieurs autres conditions ont été testées, mais aucune ne s'est révélée véritablement satisfaisante.

En parallèle, à partir du composé **VII-11** obtenu par décarboxylation en milieu acide, le diastéréoisomère majoritaire du composé **VII-13** (xanthate et chaîne allyle en *trans*) a pu être formé, et a été mis en conditions de cyclisation radicalaire. Dans l'acétate d'éthyle, et en présence de quantité substœchiométrique de DLP, ce composé a pu fournir le produit cyclisé **VII-16**, en mélange de deux diastéréoisomères. Une réduction à l'acide hypophosphoreux a simplifié les analyses, fournissant le bicycle attendu **VII-17** de type 5/7 chaînons accolé, avec un excellent rendement (*Schéma VII-17*). Des cyclisations réductrices ont également été effectuées, afin d'obtenir en une seule étape le composé **VII-17**. Malheureusement, un mélange du produit attendu et du produit prématurément réduit **VII-18** a été obtenu dans les deux cas, marquant la difficulté d'effectuer la cyclisation 7-*endo*. Les réactions de réductions parasites deviennent alors importantes, et plus la constante de vitesse de la réaction de réduction est grande, plus la quantité de produit obtenu réduit est importante.

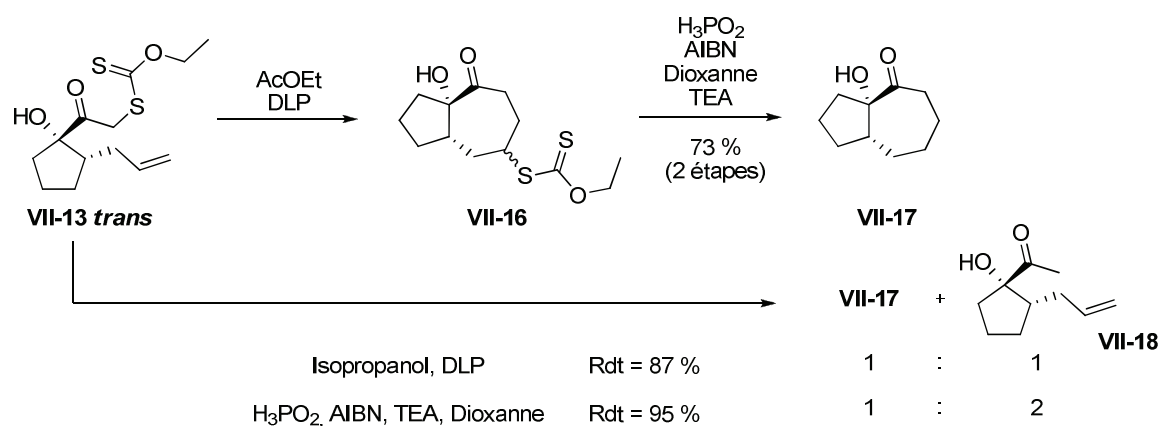


Schéma VII-17 – Formation de bicyclo[3.5.0] par cyclisation 7-endo-trig.

Vu les rares méthodes permettant la formation de cycle à sept chaînons par voies radicalaires, ce résultat était alors des plus satisfaisant. Grâce à la chimie des xanthates, une cyclisation de type 7-*endo* a pu être effectuée, et sa constante de vitesse semble être relativement faible par rapport aux cyclisations 6-*exo* rencontrées au paragraphe précédent, puisqu'elle rentre en compétition avec des réactions de réduction.

Comme nous l'avons vu, de nombreuses familles de sesquiterpénoïdes présentent ce motif synthétisé au **schéma VII-17**. La formation de ce squelette en 7 étapes avec un rendement global de 40 % (et seulement une purification intermédiaire) à partir de la cyclopentanone de départ pourra ainsi fournir des solutions pour la synthèse de nombreux produits naturels. Cette méthodologie est en effet très intéressante, car comme nous avons pu le démontrer, ces modes de cyclisation sont relativement difficiles à effectuer, d'un point de vue cinétique, bien plus que les 6-*exo* dans la formation de bicyclic 6-6, mais les rendements y sont cependant meilleurs.

III. Vers la synthèse de cycles à 8 chaînons

Avec la formation du cycle à 8 par cyclisation radicalaire 8-*endo-trig* lors de la synthèse de la pleuromutiline,²⁹ la chimie radicalaire des xanthates a fourni un bon exemple de ses capacités. Pour élargir le champ d'application de notre méthodologie, et diversifier au maximum les possibilités de formation de structures cycliques et polycycliques, la synthèse d'une structure cyclique à huit chaînons a été envisagée.

La recherche d'une méthode générale efficace pour la synthèse de tels motifs est devenue un important axe de recherche : l'émergence du taxol comme produit anti-tumoral y a fortement contribué, et de nombreuses autres molécules dans la famille des diterpénoïdes possèdent ce motif dans leur squelette (**Schéma VII-18**).

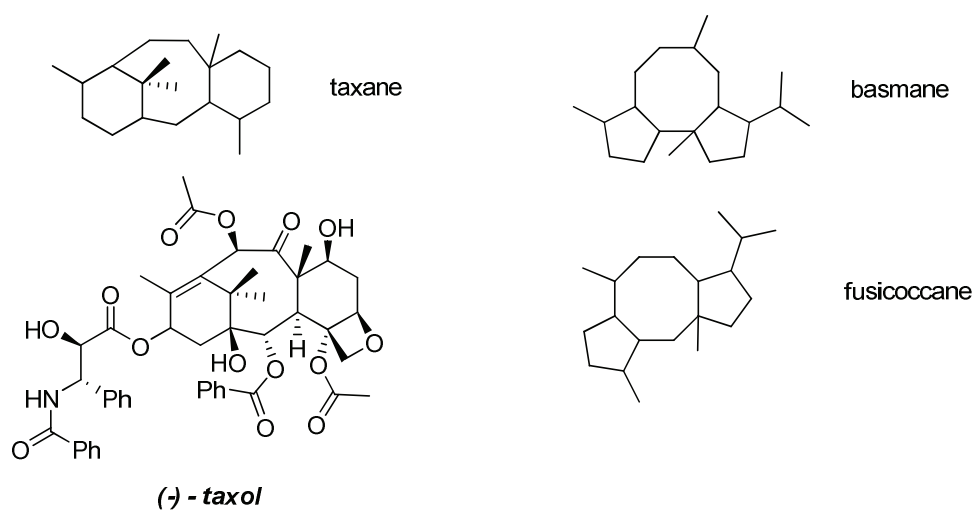


Schéma VII-18 – Famille de diterpènes contenant un cycle à huit chaînons.

A. Formation du précurseur et cyclisation 8-endo

Pour aboutir à un précurseur qui serait favorable à une cyclisation de type 8-endo-trig, le composé **VII-19** a été synthétisé (*Schéma VII-19*).

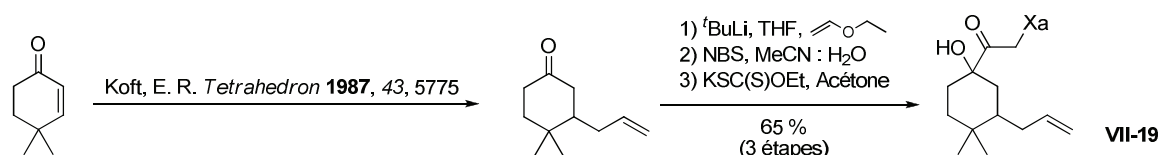


Schéma VII-19 – Formation du précurseur VII-19.

L'inconvénient de cette synthèse expéditive était que l'addition de l'anion lithié de l'éther d'éthyle et de vinyle n'était pas diastéréosélective, et le xanthate **VII-19** était finalement obtenu sous la forme d'un mélange, où la chaîne allyle et le xanthate étaient en *cis* ou en *trans*, dans un rapport de 3 pour 2.

La seule analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C ne nous a pas permis de déterminer quel stéréoisomère était majoritaire, mais cela pouvait être déterminé par l'expérience : il était essentiel pour que le substrat **VII-19** puisse cycliser que la chaîne allyle et celle portant le xanthate soient du même côté du cycle (*Schéma VII-20*).

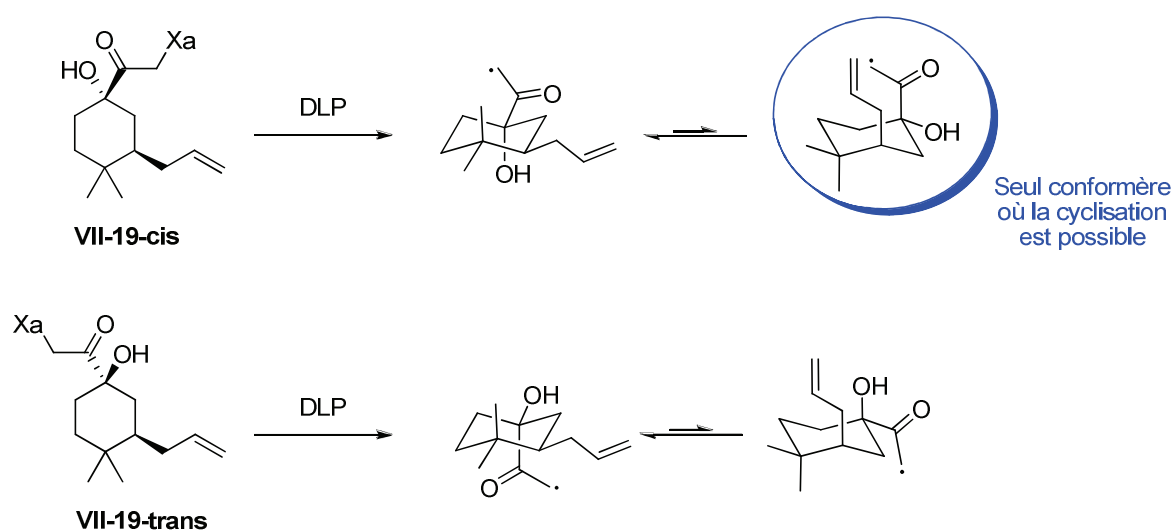


Schéma VII-20 – Stéréoisomère et conformation nécessaires pour la cyclisation.

Si le stéréoisomère **VII-19-cis** était le seul qui pouvait cycliser, il était par ailleurs nécessaire que ce dernier soit dans sa conformation la moins favorisée, c'est-à-dire celle où les deux groupements volumineux en position 1 et 3 sont axiaux, permettant alors de rapprocher de l'oléfine le radical formé à partir du xanthate.

Les deux diastéréoisomères **VII-19-cis** et **VII-19-trans** ayant pu être correctement séparés par chromatographie sur colonne de silice, les conditions de cyclisation intramoléculaire ont pu être testées sur chacun de ces composés séparément. Il est alors apparu qu'à une concentration de 0.1 M, dans le 1,2-dichloroéthane, après ajout de 15% de DLP, le diastéréoisomère majoritaire (**VII-19-cis**) avait été totalement transformé en **VII-20**, alors que le diastéréoisomère minoritaire (**VII-19-trans**) n'avait pas réagi. Pour des soucis de simplification d'analyse, le composé **VII-20** obtenu a été réduit dans l'acide hypophosphoreux en présence d'AIBN, conduisant alors au composé **VII-21** sous la forme d'un unique diastéréoisomère, avec 53 % de rendement sur deux étapes, et qui s'est bien révélé après analyse être le composé de cyclisation 8-endo. (*Schéma VII-21*). Comme nous l'attendions, le composé de cyclisation 7-exo n'a pas été obtenu.

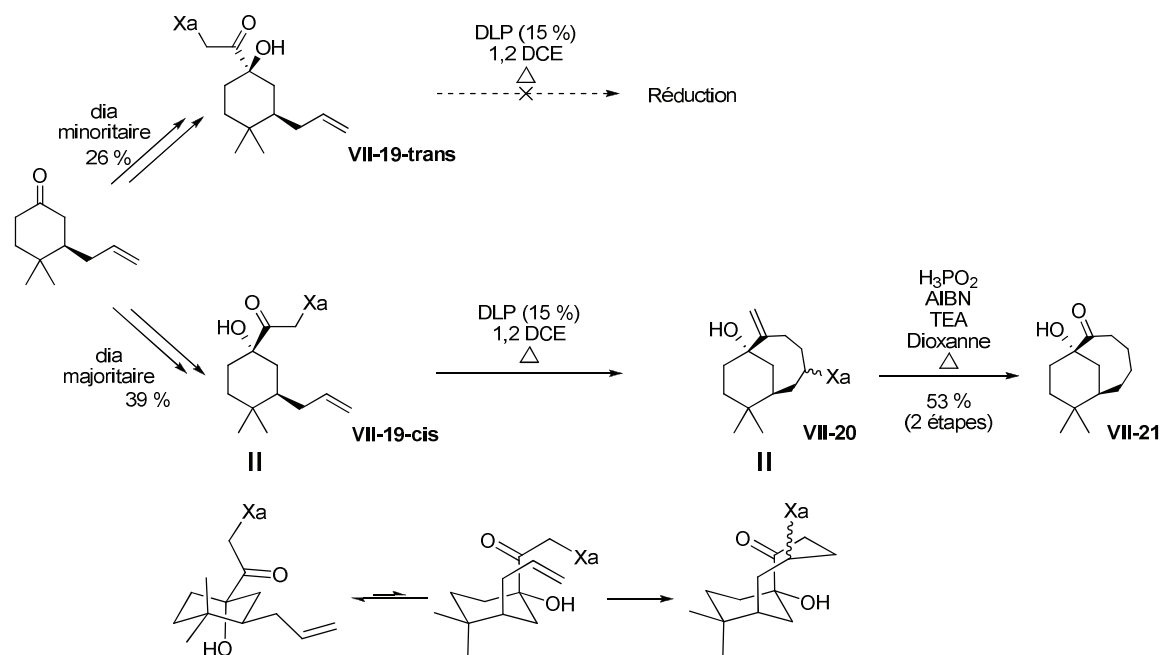


Schéma VII-21 – Cyclisation 8-endo du composé cis.

B. Cyclisations réductrices, et comparaison des cinétiques

L'absence de produit comportant un cycle à sept chaînons nous donne des informations quant à la facilité de la cyclisation de type 8-*endo* relativement à la 7-*exo*, mais cela ne nous renseigne pas quant à la facilité dans l'absolu de cette cyclisation. Par contre, le résultat obtenu lors de la mise en réaction du composé **VII-19-cis** dans des conditions de cyclisation réductrices dans l'isopropanol nous montre que cette réaction est en réalité relativement lente. En effet, dans l'isopropanol, le composé de cyclisation **VII-21** a été obtenu avec un rendement très moyen de 24 %, alors que le composé prématurément réduit **VII-22** a été récupéré à hauteur de 63 % (*Schéma VII-22*).

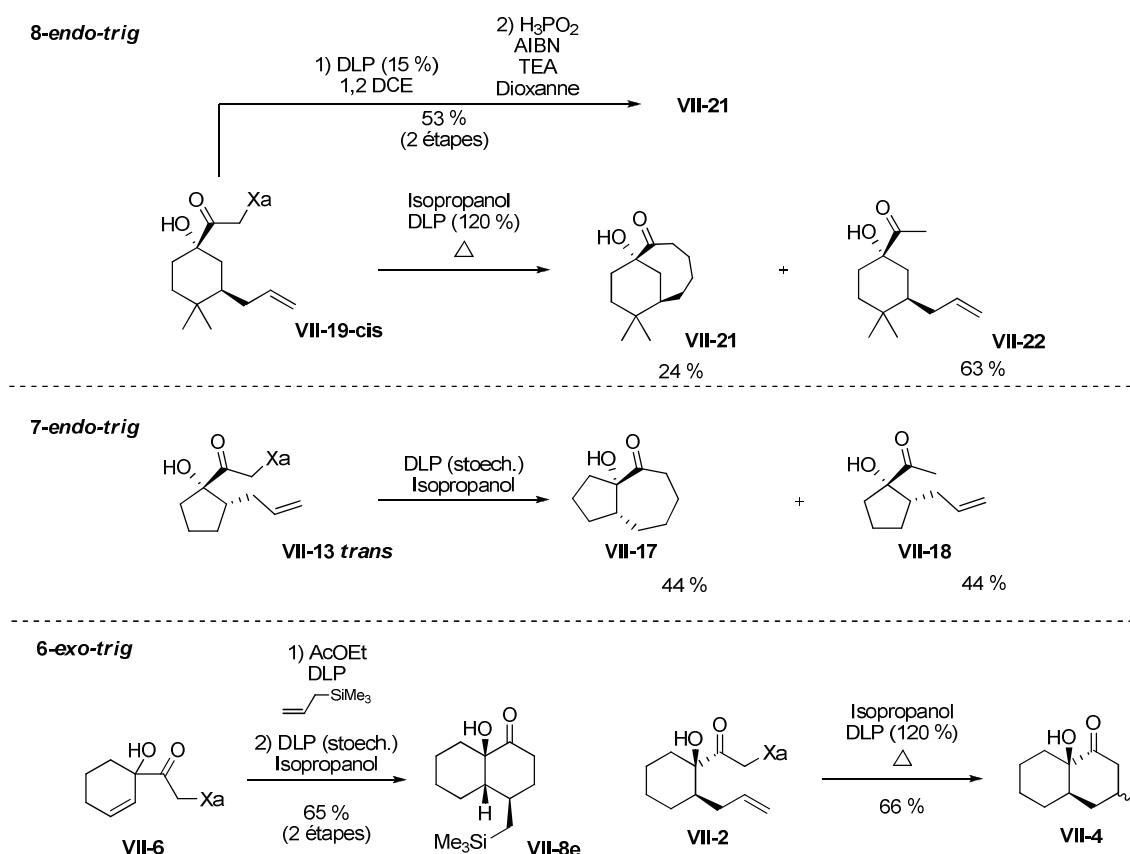


Schéma VII-22 – Comparaison de l'efficacité des cyclisations réductrices dans l'isopropanol, en fonction du mode de cyclisation.

Alors que dans les autres cas étudiés précédemment, les cyclisations réductrices dans l'isopropanol s'étaient révélées bien plus efficaces, les résultats obtenus sur le substrat **VII-19-cis** suggèrent que la vitesse de cyclisation 8-*endo* est bien plus faible que les

Le composé **VII-23** a pu être aisément formé, à partir de la 2-méthyl-2-cyclohexenone (elle-même obtenue très facilement à partir de la 2-méthyl-cyclohexanone)¹⁵⁷. Une première addition de Michael du cuprate dérivé du bromure d'allylmagnésium, a fourni un énolate piégé sous la forme d'un éther d'énol silylé. Une alkylation par l'iodure de méthyle a ensuite permis d'obtenir le composé **VII-23** (*Schéma VII-24*). L'addition de l'anion lithié de l'éther d'éthyle et de vinyle a permis de fournir, après bromation par le NBS puis substitution par le sel de xanthate, le composé **VII-24**, sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport supérieur à 95 pour 5, où le composé très largement majoritaire était le composé **VII-24-trans**.

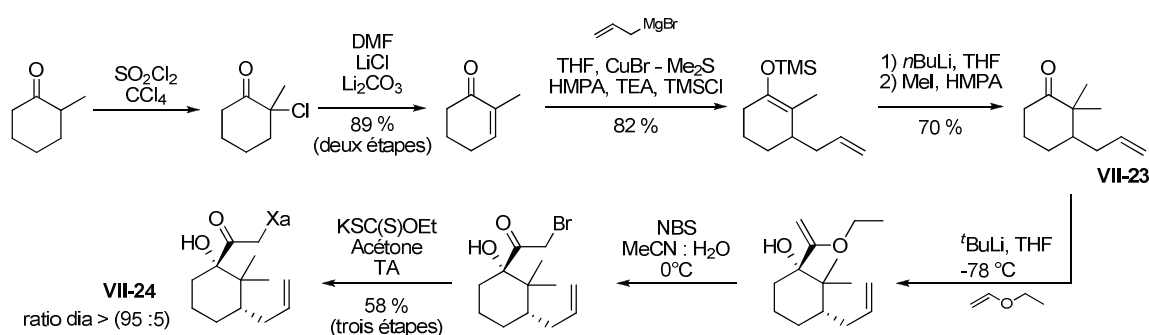


Schéma VII-24 – Formation du précurseur à la cyclisation 8-endo pour une approche du bicyclic AB du taxol.

Cependant, ce dernier xanthate **VII-24** avait été identifié dans un premier temps comme étant le composé **VII-24-cis** après analyse des corrélations présentes dans une expérience NOESY, qui étaient en réalité dues au composé minoritaire.

Ainsi, toutes les tentatives de cyclisation que nous avons tout d'abord effectuées sur le diastéréoisomère majoritaire du composé **VII-24** s'étaient révélées inefficaces. Dans le 1,2-dichloroéthane, l'acétate d'éthyle, ou encore dans le chlorobenzène, ces tentatives n'ont abouti qu'à la formation d'un composé qui semblait, après analyse RMN ¹H du brut réactionnel, n'être que le simple composé réduit du xanthate **VII-24**. Expérimentalement, il nous était en effet nécessaire d'ajouter une quantité stœchiométrique de peroxyde de dilauroyle afin de voir une disparition totale du réactif de départ **VII-24**, ce qui était alors cohérent avec une réduction du radical formé à partir du xanthate.

¹⁵⁷ (a) Van-Catledge, F. A.; Boerth, D. W.; Kao, J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4096. (b) Baker, L.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3957.

Par acquis de conscience, deux derniers essais ont été effectués, dans des conditions réductrices. Dans l'isopropanol, et dans le dioxane avec de l'acide hypophosphoreux, en présence soit de DLP, soit d'AIBN, un même produit était alors obtenu, mais différent de celui qui avait pu être observé précédemment. Les conditions de réactions réductrices ont en réalité bien formé le composé réduit **VII-25**, alors que le précédent produit **VII-26** obtenu dans l'acétate d'éthyle ou le chlorobenzène, s'est finalement avéré être un produit de réarrangement, comportant un motif de dicétone vicinale, et une nouvelle double liaison par rapport au réactif de départ (*Schéma VII-25*).

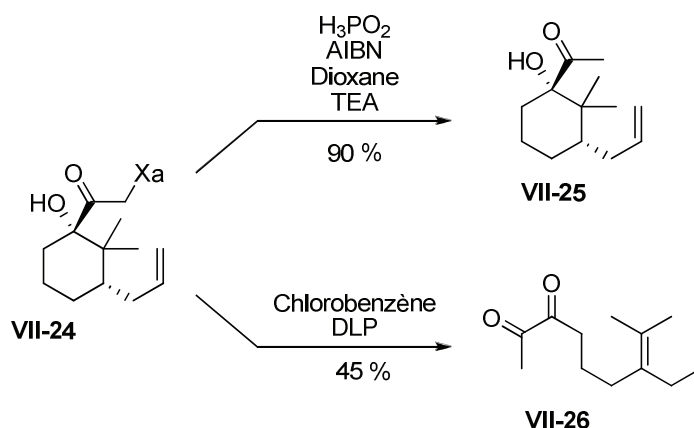


Schéma VII-25 – Réactivité du composé VII-24.

B. Justification et mécanisme

Les deux chaînes xanthates et allyle en *trans*, il était finalement normal de ne pas observer une quelconque cyclisation, car le radical et l'oléfine n'avaient finalement aucune chance d'interagir.

Cependant nous ignorions cela, jusqu'à la caractérisation du produit de réarrangement **VII-26**, obtenu dans un rendement correct, et qui fut l'élément déclencheur qui nous a permis de comprendre que nous étions en fait face au composé **VII-24-trans**.

En effet, la formation de ce composé s'explique par une transposition d'hydrogène [1,5] (uniquement possible s'il se trouvait **du même côté** que le radical formé), suivi d'une fragmentation d'une liaison carbone – carbone, fournissant finalement un radical très stabilisé par un effet captodatif, ce qui est le moteur de cette réaction (*Schéma VII-26*).

Le radical obtenu étant très stable, il était finalement oxydé par le peroxyde de dilauroyle présent dans le milieu, avant de pouvoir réagir de quelque sorte que ce soit de manière radicalaire. Ceci justifie ainsi la quantité stœchiométrique de DLP nécessaire pour voir une consommation totale du xanthate de départ **VII-24-trans**.

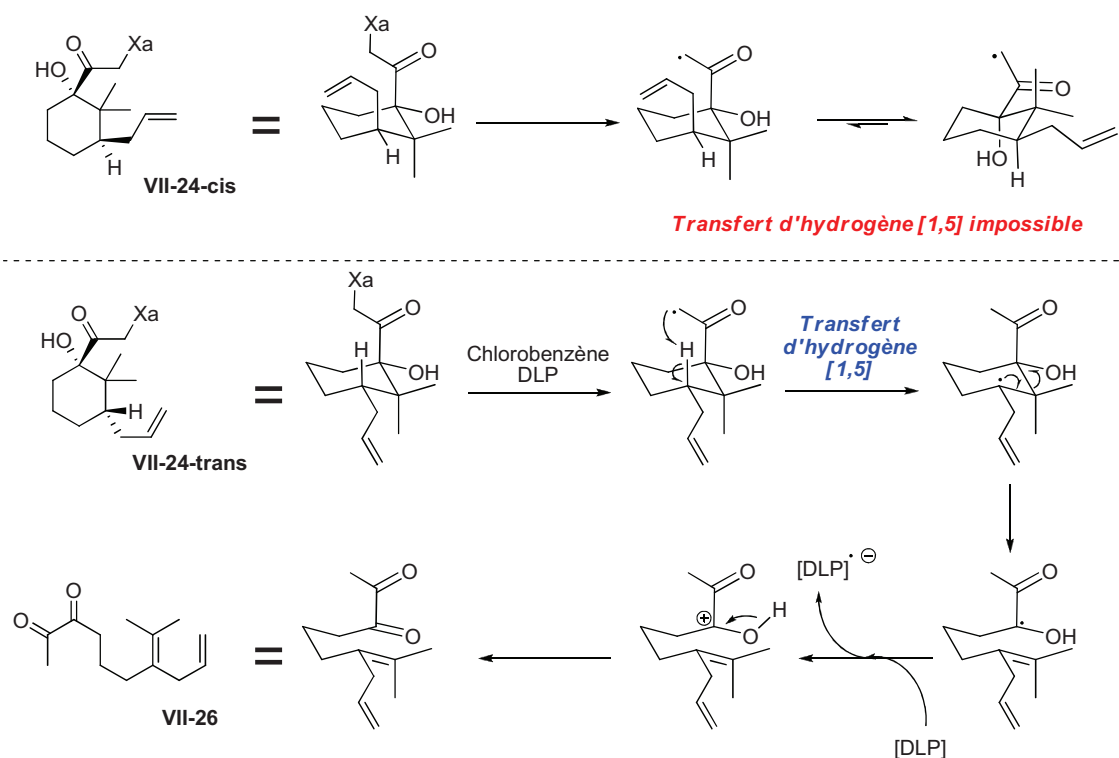


Schéma VII-26 – Mécanisme proposé pour la formation du composé **VII-26**.

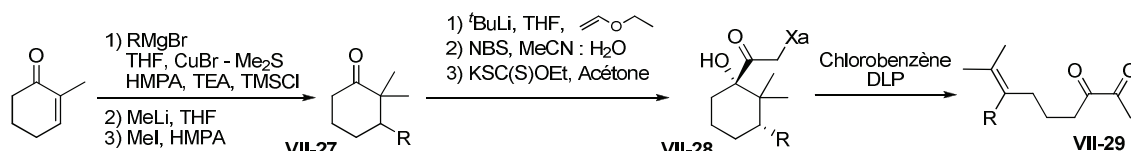
Une implication très importante de la découverte de ce nouveau mécanisme est que le composé majoritaire **VII-24** obtenu ne peut être en réalité que le composé **VII-24-trans**, car la transposition d'hydrogène aurait alors été impossible avec le composé **VII-24-cis**. Le couplage vu sur l'expérience NOESY précédente s'est en réalité avéré être celui du composé très minoritaire (inférieur à 5%), dont les signaux sur l'analyse RMN ¹H sont excessivement proches du composé majoritaire.

C. Exemplification

D'autres exemples de fragmentation ont pu être effectués, sur des substrats construits sur le même modèle que précédemment.

Quelque soit la taille du groupement inséré en position 3, l'addition de l'anion de l'éther d'éthyle et de vinyle sur le carbonyl s'est effectuée du côté opposé à celui-ci.

Tous les xanthates ainsi obtenus avaient alors une stéréochimie rendant possible le transfert d'hydrogène [1,5], puis la fragmentation suivie de l'oxydation du radical stabilisé par effet capto-datif (**Tableau VII-1**).



	$-\xi-R$	VII-27	VII-28	VII-29
(a)	$-\xi-Me$	59 %	70 %	74 %
(b)	$-\xi-CH_2CH_3$	75 %	70 %	73 %
(c)	$-\xi-CH(CH_3)_2$	80 %	74 %	73 %
(d)	$-\xi-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	65 %	72 %	67 %
(e)	$-\xi-CH_2CH_2CH=CH_2$	19 %	37 %	45 %
(f)	$-\xi-Cyclopentyl$	55 %	65 %	64 %
(g)	$-\xi-Cyclopropyl$	26 %	80 %	
(h)	$-\xi-CH=CH_2$	50 %	34 % (2 dias)	

Tableau VII-1 – Exemples de transfert d'hydrogène [1,5] / fragmentation en cascade.

Les résultats sont globalement très satisfaisants, mais les deux dernières entrées du **tableau VII-1** nécessitent quelques commentaires.

L'utilisation du composé **VII-28g** a été pensée afin de confirmer le mécanisme proposé sur le *schéma VII-26*. En effet, la transposition d'hydrogène envisagée aboutit à un radical susceptible d'évoluer soit vers la formation du composé **VII-29g**, soit vers l'ouverture du cyclopropyle, fournissant alors **VII-30** après transfert du groupement xanthate (*Schéma VII-27*).

La mise en réaction du **VII-28g** dans le chlorobenzène en présence de DLP n'a permis d'isoler que le produit **VII-30** résultant de l'ouverture du cyclopropyle, et ce avec un rendement de 45 %. Une trace infime de produit présentant le motif cyclopropyle a pu être détecté sur la RMN ^1H du brut réactionnel alors que **VII-28g** avait été entièrement consommé.¹⁵⁸ Cela nous permet ainsi d'affirmer, conformément à l'intuition que nous pouvions avoir, que la vitesse de fragmentation du cyclopropyle est très largement supérieure à celle de la fragmentation du cycle à six chaînons. Mais plus qu'une première évaluation de la cinétique de fragmentation, ce résultat nous permet de valider le mécanisme proposé précédemment.

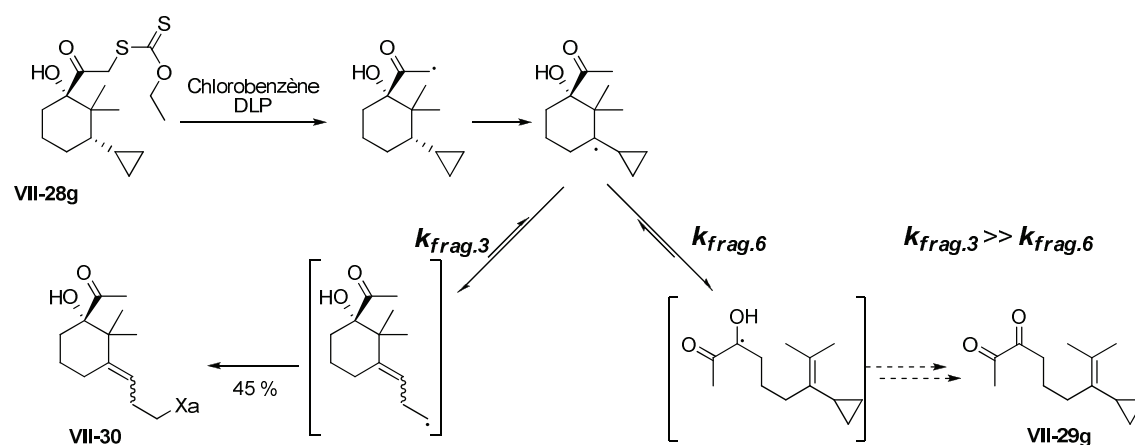


Schéma VII-27 – Compétition entre la fragmentation du cycle à 6 et à 3 chaînons.

Quant au composé **VII-27h**, il a pu être transformé en **VII-28h**, sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères : **VII-28h-cis** et **VII-28h-trans** (le xanthate se trouvant respectivement du même côté ou du côté opposé de l'oléfine) (*Schéma VII-28*). Alors que le composé **VII-28h-trans** n'a pas permis d'obtenir un produit de réarrangement propre (à cause notamment de la délocalisation possible du radical obtenu

¹⁵⁸ En RMN ^1H , les protons du cyclopropyle ont un déplacement chimique caractéristique compris entre 0 et 0.6 ppm.

après transfert d'hydrogène), le diastéréoisomère **VII-28h-cis**, a été, lui, relativement proprement consommé dans les même conditions réactionnelles. L'ajout de 45 % de peroxyde de dilauroyle a en effet permis d'obtenir le composé de cyclisation 6-*exo* **VII-31** avec un rendement de 50%.

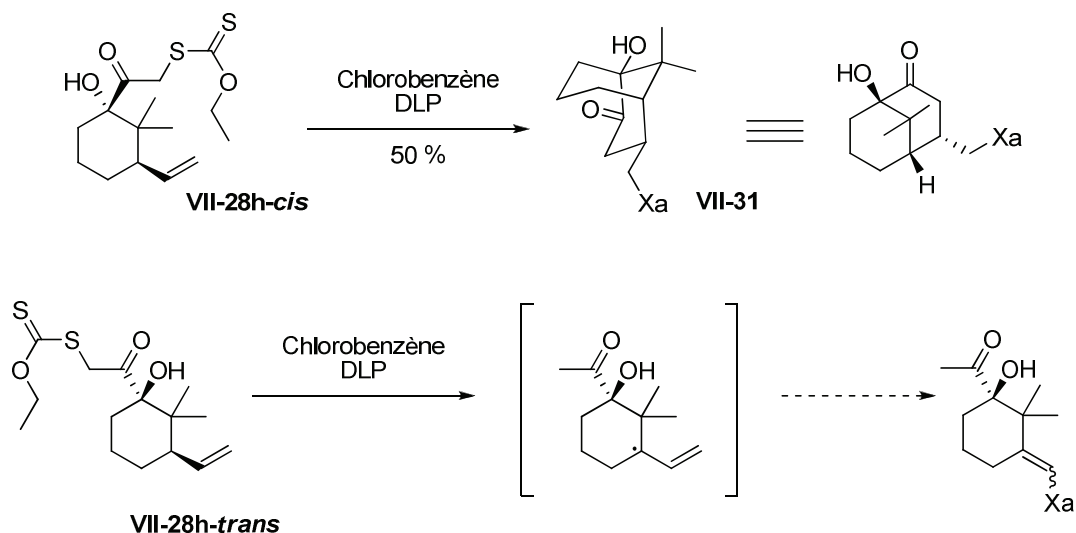


Schéma VII-28 – Cyclisation 6-*exo*.

Ce résultat satisfaisant nous permet d'affirmer qu'une cyclisation est possible malgré la présence du *gem*-diméthyle, à l'image du motif présent sur le squelette du taxol. La voie reste donc ouverte pour un accès à un modèle de squelette de taxane *via* une cyclisation 8-*endo* (**Schéma VII-23**).

Conclusion

Ce chapitre a démontré l'efficacité de la chimie des xanthates dans la formation de structures cycliques et polycycliques aussi diverses que variées. Les **cyclisations 6-*exo*** peuvent permettre des accès à des décalines, de stéréochimie *cis* ou *trans*, simplement en modifiant légèrement le substrat, et l'utilisation d'oléfines relais a permis d'y introduire différentes fonctions chimiques relativement aisément.

Des squelettes de sesquiterpènes, très courants, de type bicyclo[3.5.0]décane ont également été obtenus, grâce à une **cyclisation 7-*endo***, ce qui mérite d'être souligné, vu que ce mode de cyclisation est décrit dans la littérature comme étant relativement rare et défavorisé. Contrairement au cas précédent, aucune trace de produit de cyclisation 6-*exo* n'a été détectée, cela devant être dû à la conformation de l'intermédiaire radicalaire avant cyclisation. Cela nous montre par ailleurs la difficulté de prédire les modes de cyclisation préférentiels, quand ces derniers sont finalement très proches.

L'étude de la **cyclisation 8-*endo*** nous a permis de démontrer que ce mode de cyclisation était relativement difficile, ou plus exactement que sa constante de vitesse était relativement plus faible comparé à tous les autres cas vus précédemment, et qu'alors la compétition avec la réaction de réduction dans l'isopropanol basculait au large avantage de cette dernière. (**Schéma VII-29**).

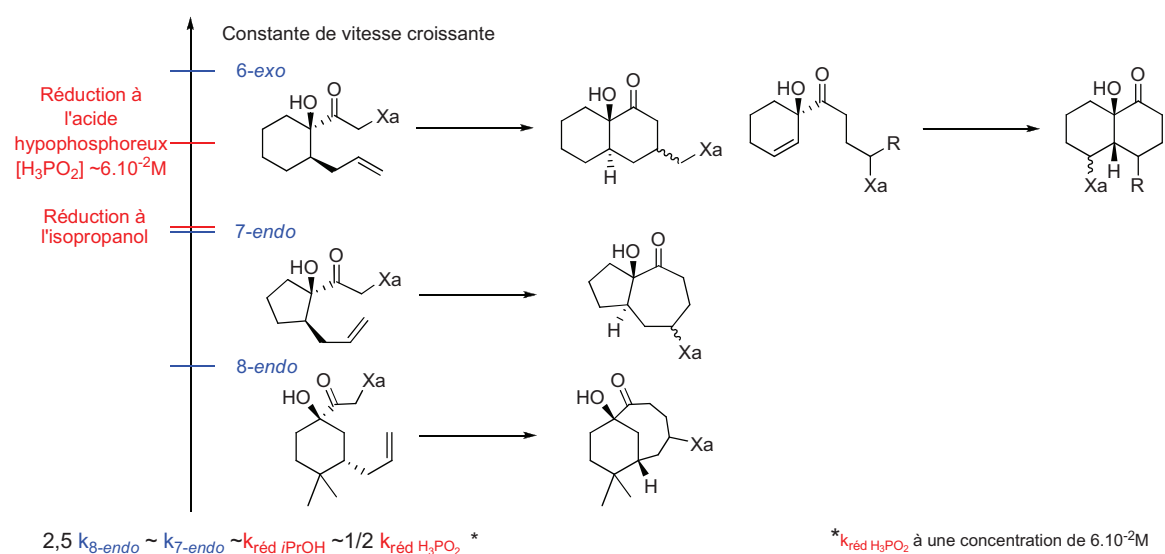


Schéma VII-29 – Récapitulatif des modes de cyclisation étudiés.

Cette étude nous aura également menés vers la compréhension d'une nouvelle fragmentation originale, précédé par un transfert d'hydrogène [1,5], et permettant d'obtenir des dicétones vicinales, à partir du motif α -hydroxy-cétone.

Tous ces exemples nous permettent de voir le potentiel synthétique des xanthates. La construction de presque n'importe quelle structure cyclique ou polycyclique pourrait alors être envisagée avec cette méthodologie, qui n'utilise par ailleurs aucun groupement protecteur. Le *schéma VII-30* illustre tout ce potentiel, en proposant des possibilités de synthèses originales relativement rapides de structures cyclique ou polycyclique assez complexes.

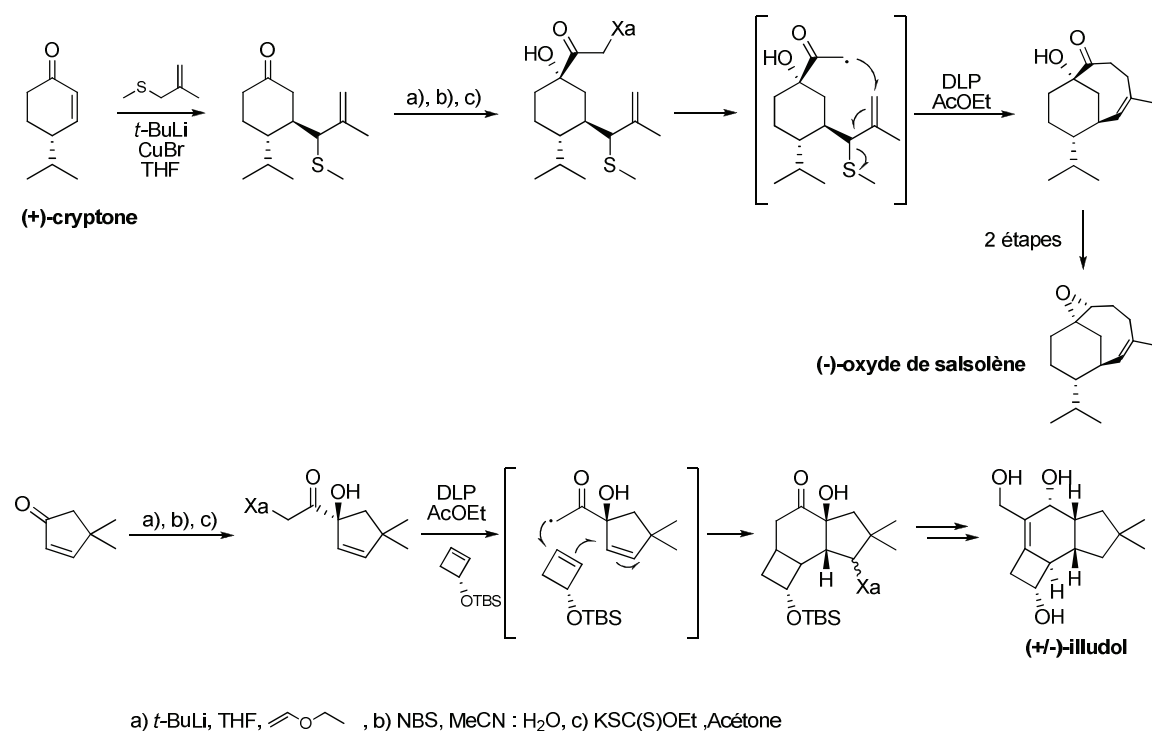


Schéma VII-30 – Exemples d'applications à la synthèse de produits naturels.

CHAPITRE 8

VERS UN NOUVEAU MODE DE TRANSFERT DE CHIRALITE

Introduction

Les derniers chapitres de ce manuscrit ont traités de l'utilisation de l'anion de l'éther d'éthyle et de vinyle, permettant d'ajouter un xanthate de méthylcétone par addition nucléophile. Toutes ces additions précédemment effectuées l'ont été sur des carbonyles, fournissant un motif α -hydroxy-cétone qui a pu être exploité au chapitre 5, pour l'agrandissement de cycle stéréosélectif des cyclobutanols en cyclopentanones.

Dans ce dernier chapitre, nous allons décrire un nouveau mode de "transfert de chiralité", à l'exemple de l'épingle de Stork, en combinant la fonctionnalisation de cycles par voie radicalaire (grâce à l'éther d'éthyle et de vinyle), avec l'utilisation de ce motif α -hydroxy-cétone.

I. L'épingle de Stork

A. Le développement d'une nouvelle méthodologie

En 1984, Nishiyama proposa une nouvelle synthèse stéréosélective de motif 1,3-diols à partir d'alcool allylique, par le biais d'une cyclisation d'un radical méthyle α -silylé.¹⁵⁹ Deux facteurs importants furent à la base du développement de cette nouvelle chimie : tout d'abord, Wilt avait démontré que l'abstraction d' α -halosilanes était fortement accélérée par rapport aux analogues carbonés.¹⁶⁰ Ensuite, une nouvelle méthode d'oxydation des liaisons carbone-silicium venait tout juste d'être décrite par Tamao et Fleming.¹⁶¹

¹⁵⁹ Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2298.

¹⁶⁰ Wilt, J. W.; Belmonte, F. G.; Zieske, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5665.

¹⁶¹ (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2120. (b) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, 2, 1694. (c) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29. (d) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4229.

Le radical issu de l'éther silylé bromé cyclise suivant un mode 5-*exo*, fournissant le silafurane, ensuite oxydé avec la méthode de Tamao, aboutissant au diol 1,3 avec une excellente stéréosélectivité (*Schéma VIII-1*).

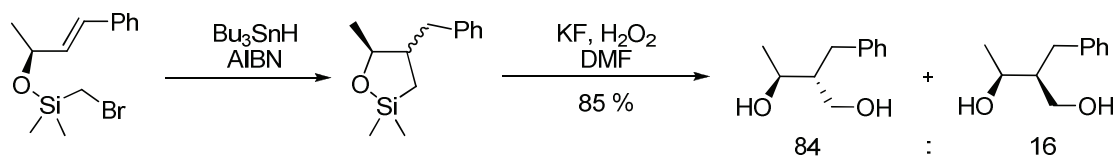
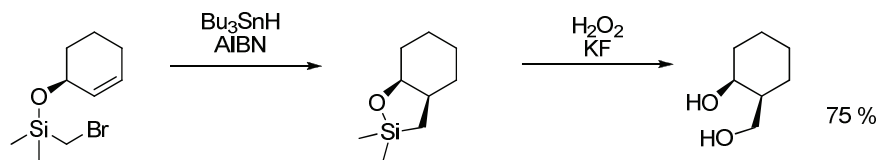


Schéma VIII-1 – Formation stéréosélective de diol 1,3.

Nishiyama avait alors principalement décrit cette méthodologie en série acyclique, mais il avait également pu obtenir, en partant du cyclohex-2-enol, le diol *cis*. Très peu de temps après, Stork utilisa cette méthodologie en série polycyclique, et montra que ce protocole d'hydroxyméthylation pouvait contrôler la stéréochimie d'une jonction de cycle adjacente (*Schéma VIII-2*).¹⁶²

Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2298



Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 500

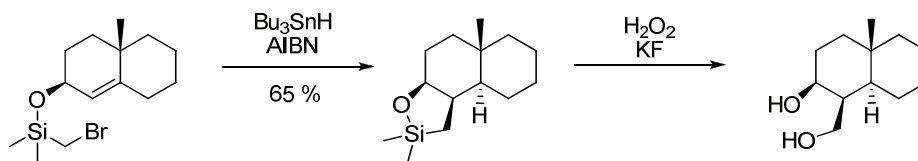


Schéma VIII-2 – Contrôle de la stéréochimie de la jonction de cycle.

Les résultats obtenus par Stork étaient en adéquation avec ses travaux plus anciens, utilisant des acétals mixtes comme fonction de liaison temporaire (*Schéma VIII-3*).¹⁶³

¹⁶² Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 500.

¹⁶³ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6765.

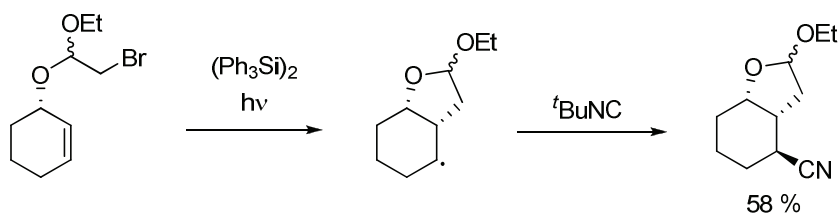


Schéma VIII-3 – Utilisation d'acétals mixtes contrôlant la stéréochimie.

Dans toutes ces réactions, le bicyclic formé adopte une structure dans l'espace obligeant le composé piégeant le radical après cyclisation, à approcher du côté opposé au cycle silylé (Bu_3SnH dans le *schéma VIII-2*, et $^t\text{BuCN}$ dans le *schéma VIII-3*), expliquant ainsi l'excellente stéréosélectivité observée.

Stork utilisa alors cette méthode pour introduire un méthyle sur un centre quaternaire en jonction de cycle, aboutissant finalement à une jonction préférentiellement *cis* (*Schéma VIII-4*).¹⁶⁴

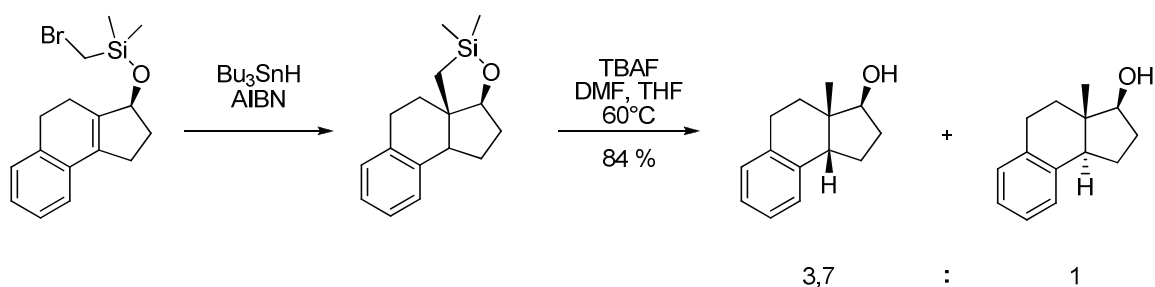


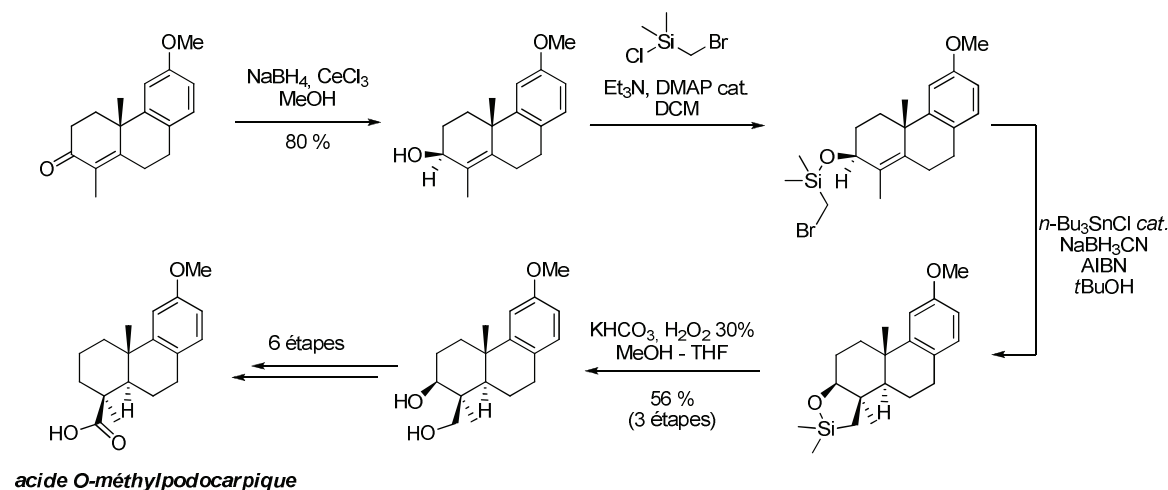
Schéma VIII-4 – Introduction d'un méthyle sur un centre quaternaire.

B. Applications

Les applications de cyclisations radicalaires de ces ponts silylés temporaires sont très nombreuses dans les synthèses de produits naturels, dans la chimie des sucres, ou pour la mise en place de chaînes latérales dans les stéroïdes.

¹⁶⁴ Stork, G.; Mah, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3609.

En 1997, Shishido utilisa cette méthode développée par Stork dans la synthèse de l'acide *O*-méthylpodocarpique, pour installer les centres asymétriques de cette molécule (*Schéma VIII-5*).¹⁶⁵



*Schéma VIII-5 – Synthèse de l'acide *O*-méthylpodocarpique.*

Les conditions utilisées ici sont des conditions catalytiques en dérivé stannylé, mises au point originellement par Corey, et qui se sont révélées plus efficaces que l'utilisation d'hydruure de tributylétain stœchiométrique.¹⁶⁶

En 1989, Crimmins décrit la synthèse totale de la talaromycine A, dans laquelle la dernière étape était une hydroxyméthylation se basant sur cette épingle de Stork.¹⁶⁷ Majetich utilisa cette méthodologie dans la synthèse de la (+/-)-14-déoxyisoamijiol, un diterpène de la famille des dolastanes au squelette tricyclique de type 5-7-6, similaire aux guanacastépènes (*Schéma VIII-6*).¹⁶⁸

¹⁶⁵ (a) Yamamura, I.; Fujiwara, Y.; Yamato, T.; Irie, O.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4121. (b) Fujiwara, Y.; Yamato, T.; Bando, T.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2793.

¹⁶⁶ (a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2554. (b) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 303.

¹⁶⁷ Crimmins, M. T.; O'Mahony, R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1157.

¹⁶⁸ (a) Majetich, G.; Song, J.-S.; Ringold, C.; Nemeth, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2239. (b) Majetich, G.; Song, J.-S.; Ringold, C.; Nemeth, G. A.; Newton, M. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3973.

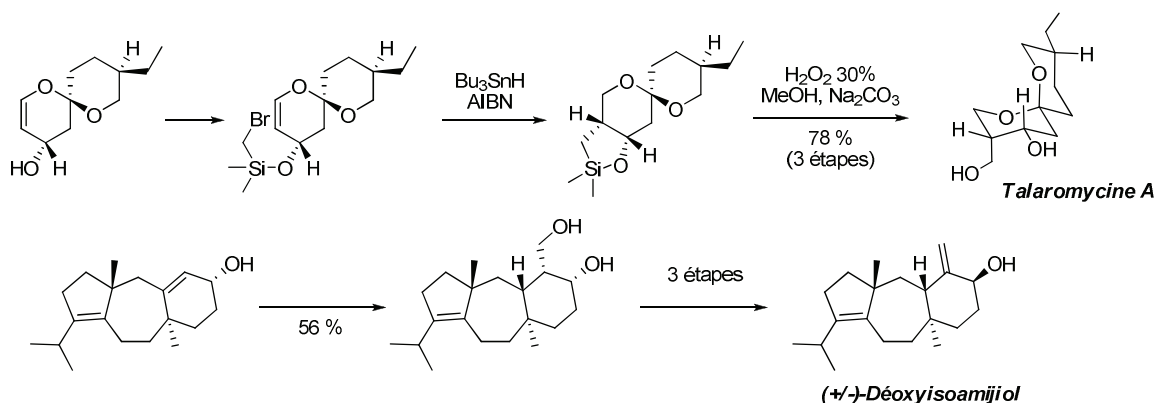


Schéma VIII-6 – Application de l'épingle de Stork dans la synthèse de la talaromycine A et le (+/-)-déoxyisoamijiol.

De nombreuses variations de cette méthodologie ont ensuite été développées. L'utilisation d'un composé silylé qui piègerait un radical formé ailleurs sur la molécule permet d'obtenir le même type de composé silylé cyclique. En 1991, Stork synthétisa des glycosides grâce à cette méthode, lui permettant d'obtenir des anomères α ou β en fonction du substrat utilisé (**Schéma VIII-7**).¹⁶⁹

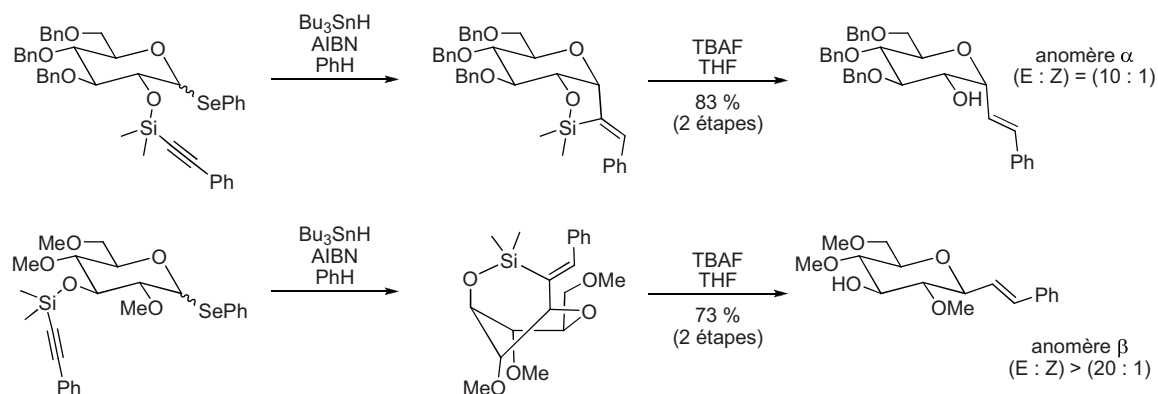


Schéma VIII-7 – Application en chimie des sucres.

Nous allons dans la fin de ce manuscrit, présenter une méthode alternative à l'utilisation de la méthode dite de l'épingle de Stork grâce à la chimie radicalaire des xanthates, pour le contrôle de la stéréochimie sur des systèmes cycliques. Cette méthode bien que très

¹⁶⁹ Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7054.

efficace, est limitée quant aux groupes qui peuvent être introduits, et utilise toujours des composés stannylés toxiques.

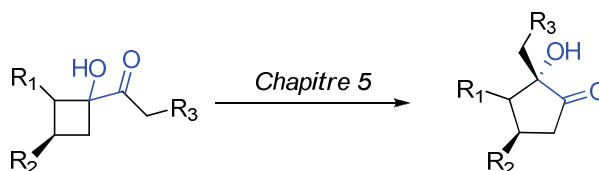
II. Les cyclisations radicalaires par les xanthates : une alternative à l'épingle de Stork

A. Analyse et présentation du modèle

Si l'utilisation de ponts silylés temporaires a eu autant de succès depuis les années 80, c'est parce que ce sont des structures stables, qui peuvent ainsi se trouver impliquées dans de nombreuses réactions (radicalaires, de cycloaddition, de métathèse, ...). Elles peuvent également être clivées de manière relativement aisée, dans des conditions propres aux déprotections de groupements silylés, laissant alors un grand nombre d'autres fonctions chimiques intactes. C'est en remplissant ce cahier des charges que l'épingle de Stork est ainsi devenue un bon moyen pour contrôler la stéréochimie sur les composés cycliques.

Nos travaux nous ont amenés jusqu'ici à démontrer le potentiel de la chimie radicalaire des xanthates dans des cyclisations intramoléculaires, dans des modes qui pouvaient être cinétiquement peu favorisés. Le motif α -hydroxycétone qui était alors obtenu, s'est révélé être exploitable de différentes manières au cours de ce manuscrit. Il nous a permis d'effectuer des agrandissements de cycles stéréosélectifs au chapitre 5, en utilisant la tension de cycles existant dans un cyclobutane. Puis à la fin du chapitre 7, il nous a été utile pour stabiliser un radical par un effet captodatif, permettant ainsi d'effectuer une cascade de transfert d'hydrogène [1,5] / fragmentation, pour finalement obtenir une dicétone vicinale (*Schéma VIII-8*).

Modification ionique :



Modification radicalaire :

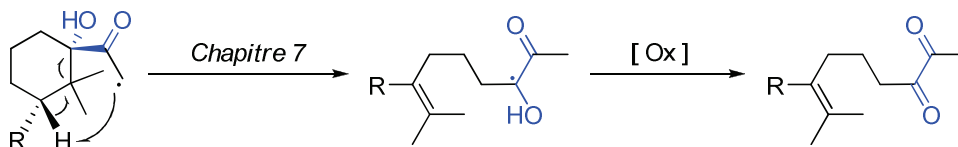


Schéma VIII-8 – Utilisation de l' α -hydroxycétone.

Cette structure est bien stable pour permettre un grand nombre de transformations chimiques, mais peut également être aisément clivée dans une coupure oxydante, avec du periodate par exemple. Ce mode de clivage étant spécifique de ce type de structure, nous étions alors en possession de l'équivalent d'une épingle de Stork pour une fonctionnalisation stéréosélective d'une molécule cyclique (**Schéma VIII-9**).

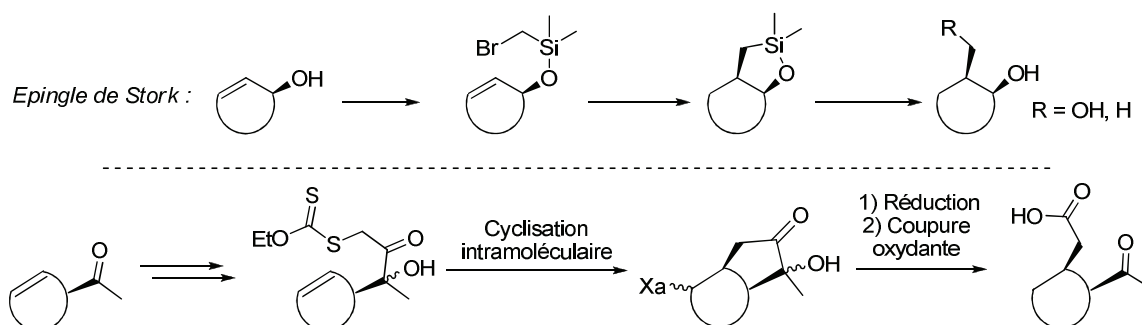


Schéma VIII-9 – Stratégie de fonctionnalisation stéréosélective d'une structure cyclique par la chimie des xanthates.

Cette méthodologie présente certains avantages par rapport au protocole décrit par Stork : aucun réactif stannylé n'est nécessaire dans le plan de synthèse proposé. De plus, comme nous avons pu le démontrer dans le chapitre précédent, la chimie des xanthates permet d'accéder à de très nombreuses structures polycycliques, et n'est pas limitée à des cyclisations 5-*exo* ; elle permet notamment d'effectuer des cyclisations difficiles, aux cinétiques plus lentes. Ceci permet, de plus, de ne pas être limité aux seuls alcools allyliques.

Dans la structure finale obtenue, le carbonyle déjà existant est régénéré, et un groupement $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ est introduit en *cis*. Dernier avantage, la présence de ce xanthate permet une fonctionnalisation supplémentaire ultérieure, par le biais notamment d'une nouvelle addition radicalaire.

B. Premiers résultats

Notre approche nécessitait donc la formation d'un substrat cyclique fonctionnalisé par un carbonyle exocyclique, et une double liaison endocyclique. Le composé **VIII-1** a été utilisé, pour fournir le xanthate correspondant **VIII-2**, en suivant la séquence réactionnelle déjà employée à de multiples reprises dans les chapitres précédents (*Schéma VIII-10*).

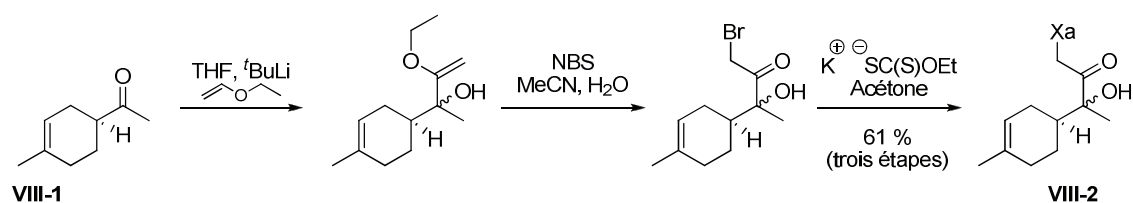


Schéma VIII-10 – Synthèse du précurseur VIII-2.

Le xanthate **VIII-2** ainsi obtenu a pu être engagé dans une réaction de cyclisation radicalaire. Cette dernière s'est révélée très efficace, et a permis la formation du composé **VIII-3**, en mélange de diastéréoisomères, après ajout uniquement de 10 % de peroxyde de dilauroyle. Pour faciliter l'analyse des composés obtenus et préparer l'étape suivante de coupure oxydante, **VIII-3** a finalement été directement réduit en **VIII-4** par l'acide hypophosphoreux, fournissant un mélange exploitable et plus facilement analysable de deux diastéréoisomères. Ces derniers résultent de l'addition de l'éther d'éthyle et de vinyle lors de la synthèse de **VIII-2** (*Schéma VIII-11*).

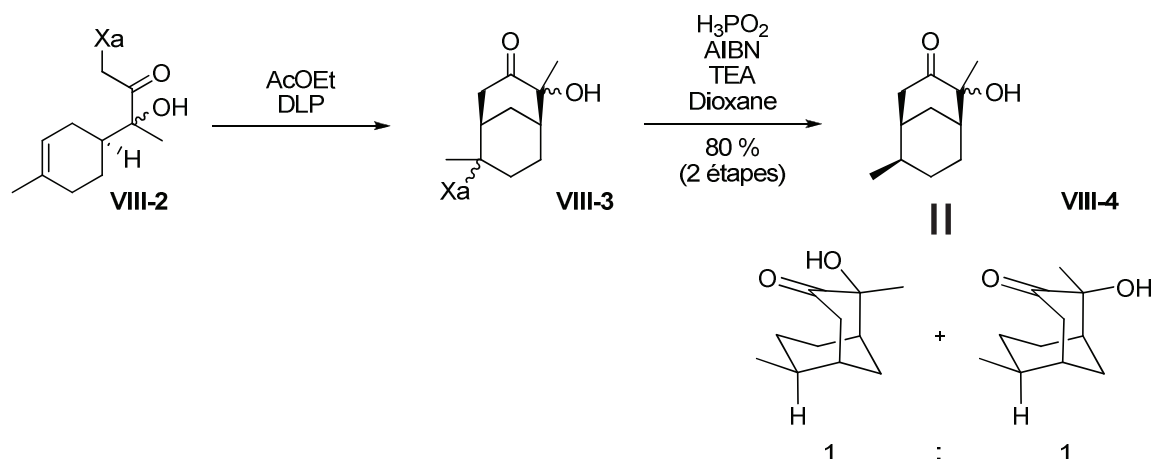


Schéma VIII-11 – Contrôle des centres asymétriques créés
à partir des carbones de l'oléfine.

Conformément à ce qui était attendu, l'approche de l'hydrogène sur la structure bicyclique lors de la réduction se fait du côté opposé au cycle nouvellement formé. En effet, la présence de ce dernier a pour conséquence de fortement encombrer une des faces du premier cycle. En plus de ce critère cinétique, le produit obtenu est thermodynamiquement favorisé, le groupement méthyle se retrouvant alors en position équatoriale.

Cela explique par ailleurs le mélange de diastéréoisomères obtenu pour le composé **VIII-3**, dans lequel, le xanthate arriverait préférentiellement du côté opposé au nouveau cycle formé, et donc en position axiale (produit cinétique), mais qui pourrait par la suite s'équilibrer pour former un produit plus stable, avec le xanthate en position équatoriale (produit thermodynamique) (**Schéma VIII-12**).

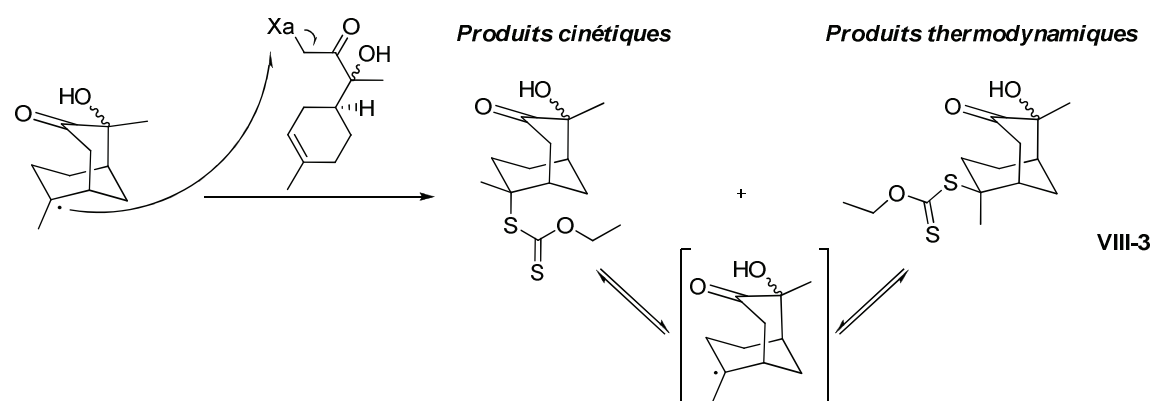


Schéma VIII-12 – Mélange de **VIII-3** sous la forme de 4 diastéréoisomères.

Cet enchaînement cyclisation / réduction a donc permis l'instauration de trois centres asymétriques adjacents, tous *cis* les uns par rapport aux autres, d'une manière analogue à ce qui a été décrit par Stork (**Schéma VIII-2**).

La suite de cette méthodologie consistait donc à rompre le pont formé par l' α -hydroxycétone, ce qui régénèrera la méthyl-cétone, et créera une chaîne portant l'acide carboxylique du même côté du cycle. L'utilisation d'acide periodique^{170(a)} ou de periodate de sodium^{13(b)} s'est déjà montrée très efficace pour la coupure oxydante de ce type de structure. Cette étape n'était pas supposée poser de trop grands problèmes. Cependant dans les mêmes conditions réactionnelles, un des diastéréoisomère est resté intact, alors que l'autre diastéréoisomère a été transformé en produit ouvert **VIII-5** avec un bon rendement (**Schéma VIII-13**).

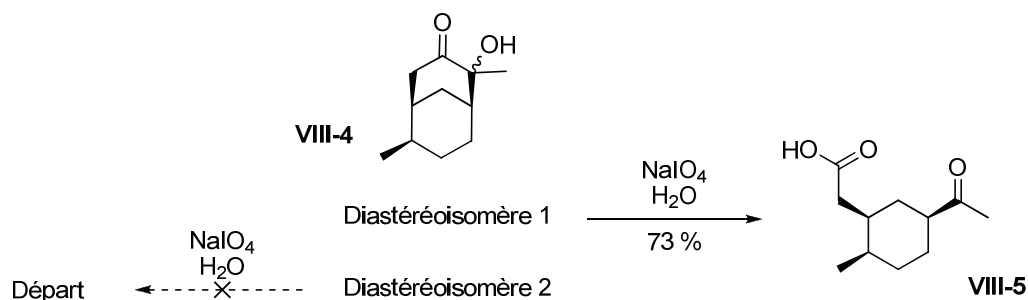


Schéma VIII-13 – Différence de réactivité entre diastéréoisomères vis-à-vis de la coupure oxydante.

¹⁷⁰ (a) Wang, C.; Zhang, H.; Liu, J.; Ji, Y.; Shao, Z.; Li, L. *Synlett*. **2006**, 1051. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J. M.; Gonzalez, A.; Garcia, J. M.; Landa, C.; Odriozola, I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8193.

L'explication permettant de justifier cette différence de réactivité doit obligatoirement être liée à la rigidité de la structure de la molécule. La coupure oxydante au periodate passe par un intermédiaire cyclique à cinq chaînons, qui pourrait ne pas être possible sur les conformations d'un des diastéréoisomères (*Schéma VIII-14*).

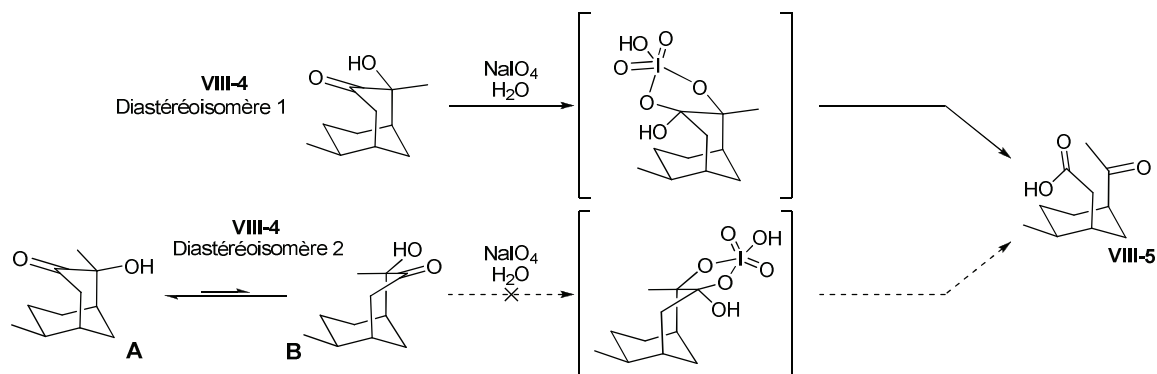


Schéma VIII-14 – Différence de réactivité des diastéréoisomères de VIII-4.

Le *diastéréoisomère 1* de **VIII-4** serait, dans sa conformation la plus basse en énergie, apte à subir la coupure oxydante engendrée par le periodate de sodium. Les deux groupements oxygénés sont en effet relativement proches, et l'intermédiaire à cinq chaînons peut alors être formé, pour fournir finalement le céto-acide **VIII-5**. Le *diastéréoisomère 2* serait quant à lui dans une conformation **A** qui ne serait absolument pas favorable à la formation de l'ester de periodate cyclique intermédiaire. La conformation **B** nécessaire au bon déroulement de la transformation, serait bien trop haut en énergie (la différence d'énergie entre une conformation chaise et bateau d'un cyclohexane est de 28 kJ.mol^{-1}), empêchant donc la formation de l'intermédiaire réactionnel. Ces hypothèses nous ont été confirmées par les analyses infra-rouge, qui mettent en évidence une liaison hydrogène intermoléculaire sur le *diastéréoisomère 2*, alors que le *diastéréoisomère 1* présente une liaison hydrogène visiblement intramoléculaire (*Schéma VIII-15*).

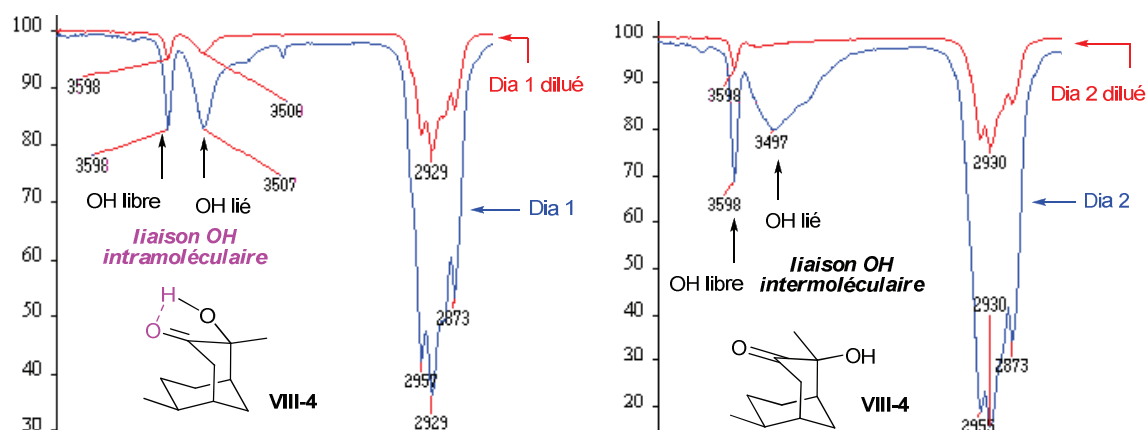


Schéma VIII-15 – Liaison hydrogène intra ou intermoléculaire sur **VIII-4**.

Pour s'affranchir de ce problème quelque peu inattendu, un autre mode de coupure oxydante du motif α -hydroxycétone a été envisagé. La nouvelle séquence commence par une première transformation du carbonyle en oxime, suivie d'une méthylation de cette dernière. Un réarrangement était ensuite attendu, régénérant la cétone méthylée, et formant un nitrile à la place de l'acide précédent (**Schéma VIII-16**).

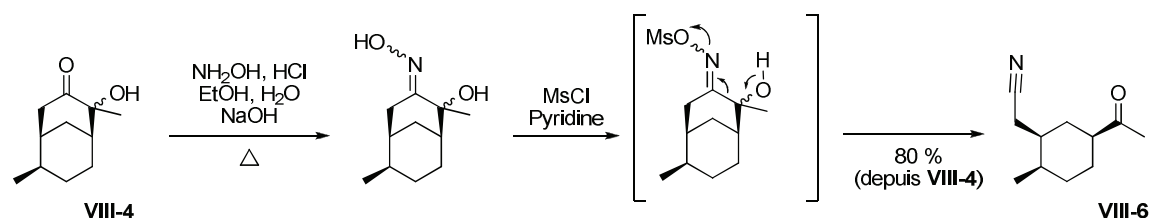


Schéma VIII-16 – Nouvelle voie de coupure oxydante.

Le composé **VIII-6** a ainsi pu être obtenu avec un très bon rendement, et ne diffère finalement que très peu de **VIII-5**, le nitrile étant une fonction de même niveau d'oxydation que l'acide.

Cette nouvelle méthode développée ici représente une bonne alternative à l'épingle de Stork décrite au début de ce chapitre. Là où Stork avait introduit un hydroxyméthyle, nous avons pu ajouter un cyanométhyle, avec la même stéréosélectivité : la stéréochimie de la méthyl cétone contrôle celle de deux autres centres asymétriques sur la molécule (**Schéma VIII-17**).

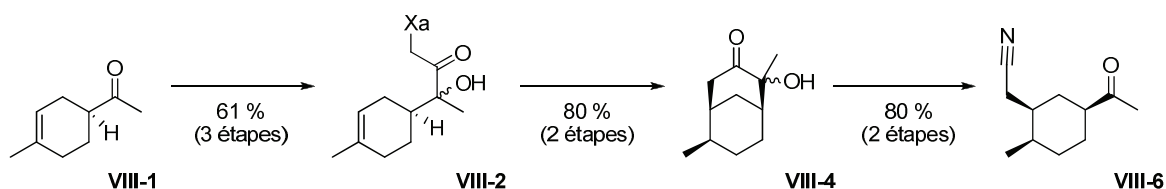


Schéma VIII-17 – Bilan de la fonctionnalisation stéréospécifique
du cycle à six chaînons.

Cette méthodologie nous permet d'obtenir une stéréochimie très particulière : les trois substituants sur le cycle de **VIII-6** sont tous positionnés du même côté, ce qui serait difficile à obtenir dans des réactions plus classiques.

Perspectives et conclusion

Grâce aux nombreuses variantes de cycloaddition de Diels-Alder énantiosélective,¹⁷¹ permettant d'obtenir des composés similaires à **VIII-1** optiquement actifs, cette méthodologie propose ainsi une voie d'accès à une nouvelle gamme de synthons chiraux. De plus, un des grands avantages de cette méthode par rapport à l'épingle de Stork, et qu'elle fournit intermédiairement un xanthate, qui peut alors entrer en réaction avec diverses oléfines, avant le clivage oxydant, permettant alors d'obtenir un nombre illimité de synthons complexes optiquement actifs (**Schéma VIII-18**).

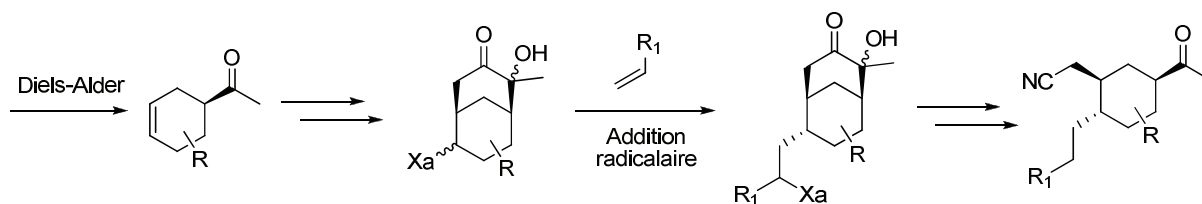


Schéma VIII-18 – Exemples de fonctionnalisation possible.

¹⁷¹ Pour des revues sur les réactions de Diels-Alder stéréosélective, voir : (a) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. (b) Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5359. (c) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2100.

Cette méthode serait par ailleurs également adaptable à d'autres structures cycliques ou polycycliques, avec la même possibilité de diversification liée à la chimie des xanthates (*Schéma VIII-19*).

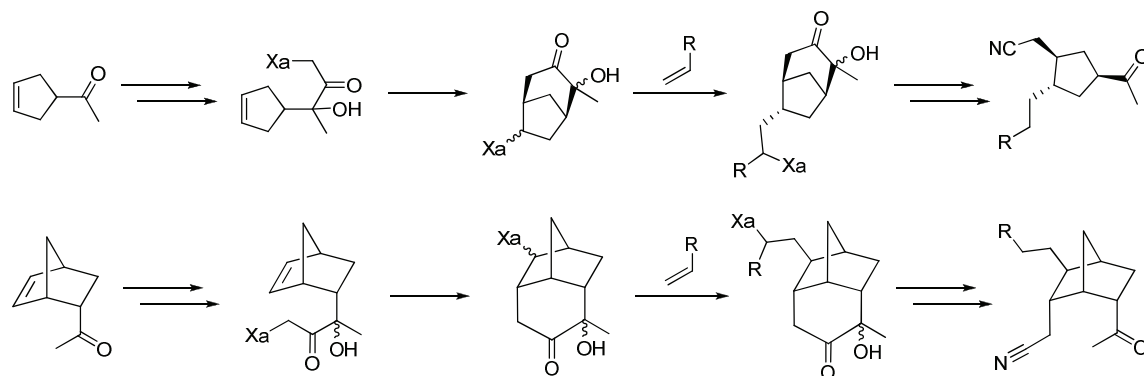


Schéma VIII-19 – Exemple d'applications possibles, variations de cycles.

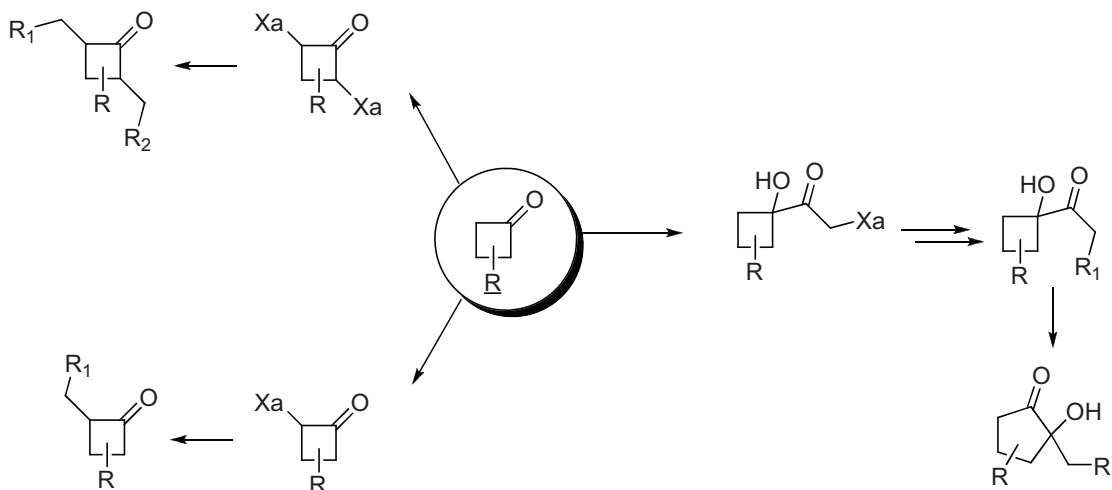
De nombreux exemples et applications peuvent maintenant être effectués à partir de cette première étude très prometteuse. L'obtention de composés énantiopures est une problématique importante dans la chimie de synthèse. Cette nouvelle stratégie élaborée autour de la chimie des xanthates, permet d'offrir une voie alternative à l'épingle de Stork, avec de nombreux avantages. D'un point de vue expérimental, l'absence d'hydruure de tributylétain est fortement appréciable, tant pour l'environnement que pour les conditions de réactions qui nous permettent d'effectuer les transformations en milieu bien plus concentré. Mais l'atout principal de cette méthodologie qui n'en est qu'à ses débuts, est la possibilité de fonctionnaliser de manière quasi-illimitée les produits obtenus, faisant de celle-ci une méthode très générale, pour la formation de synthons optiquement actifs.

CONCLUSION GENERALE

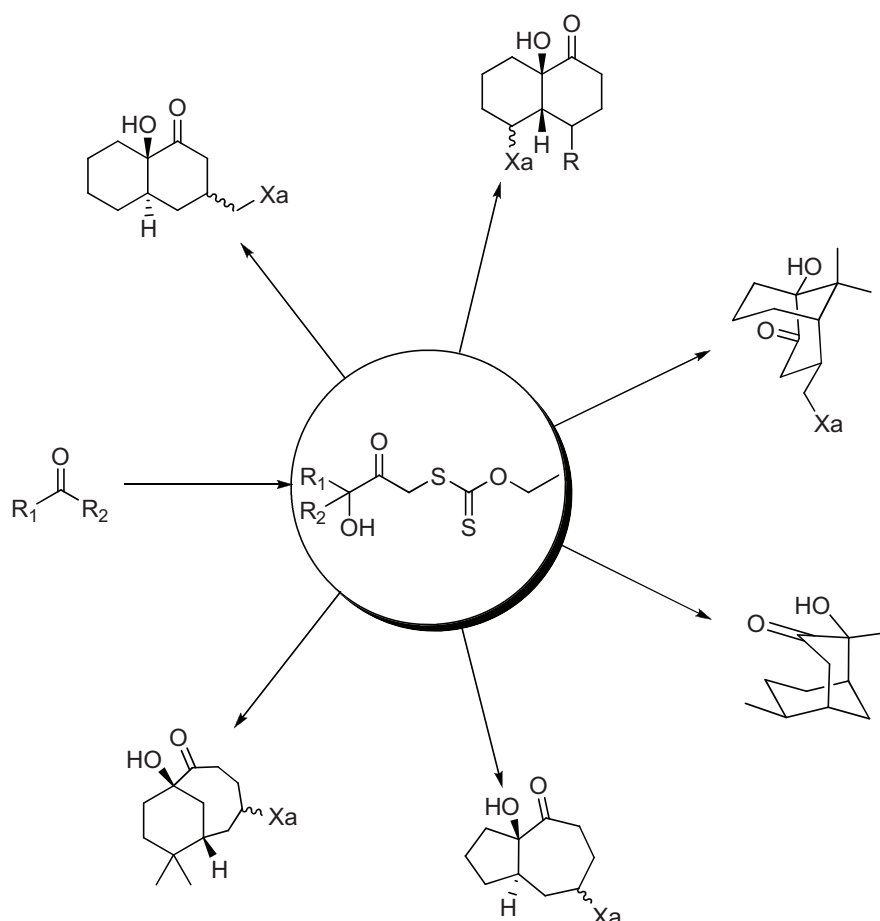
La recherche en chimie organique peut se voir sous deux aspects : d'un côté la synthèse totale, qui fournit une vitrine d'exposition aux laboratoires les plus talentueux et experts dans cette discipline quasi "artistique", de l'autre la méthodologie, qui fournit les outils nécessaires au fonctionnement de son homologue.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes presque exclusivement intéressés à cette deuxième facette de la recherche, en exploitant encore un peu plus le potentiel présent dans la chimie des xanthates. Leur applicabilité à de grandes variétés de substrats, leur tolérance vis-à-vis de nombreuses fonctions chimiques, ainsi que leur mode de fonctionnement permettant des réactions réputées difficiles – et qui est par ailleurs plus proche de la chimie verte que la plupart des autres voies de chimie radicalaire –, ont été à l'honneur dans ces travaux.

- Dans un premier temps, nos recherches ont exploité la particularité des cycles à quatre chaînons. La fonctionnalisation par voie radicalaire utilisant la chimie des xanthates a été combinée à d'originales transformations ioniques, entre *cine*-substitution, et agrandissement de cycle stéréosélectif.



- Dans la suite de ce travail, les xanthates ont été utilisés pour fonctionnaliser et construire des systèmes cycliques et polycycliques relativement complexes. Cette étude a notamment permis de mieux appréhender le comportement des radicaux dans les cyclisations radicalaires envisagées, grâce notamment à une meilleure compréhension des constantes de vitesse des différents modes de cyclisations et des réductions parasites.



Le lien entre méthodologie et synthèse totale a pu être effectuée sur la fin de cette étude, avec la formation de systèmes polycycliques présents dans les squelettes de nombreux produits naturels. Lors de cette étude, une fragmentation inattendue fournissant des motifs de dicétones vicinales a pu également être rationalisée.

Quant à la fonctionnalisation stéréosélective de systèmes cycliques évoquée dans le dernier chapitre de ce manuscrit, c'est un des projets les plus prometteurs, qui répond également à d'importantes problématiques de la synthèse. Les chimistes férus de synthèse totale sont toujours à la recherche de nouvelles méthodes plus efficaces et plus sélectives pour atteindre des molécules naturelles.

Ces travaux de recherches nous auront permis d'apporter une modeste contribution à l'immense *pool* de réactions et réactivités aujourd'hui connu par les chimistes. Car s'il n'existe pas de bonnes, ou de mauvaises synthèses d'une molécule donnée, la méthodologie est là pour fournir au chimiste les outils nécessaires pour des synthèses toujours plus courtes, plus efficaces, et plus élégantes.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Généralités.....233

<i>A. Abréviations.....</i>	<i>233</i>
1. Unités.....	233
2. Autres.....	233
<i>B. Purification des solvants et réactifs</i>	<i>234</i>
<i>C. Chromatographie</i>	<i>234</i>
<i>D. Appareillage d'analyse utilisé.....</i>	<i>234</i>

II. Modes opératoires et analyses.....237

<i>A. Chap. 4 : Une nouvelle réactivité propre aux cyclobutanones.....</i>	<i>237</i>
--	------------

General procedure 4-A: synthesis of α,α -dichlorocyclobutanone.....	237
General procedure 4-B: substitution of dichlorocyclobutanone by xanthate salt	240
General procedure 4-C: monoreduction of dichlorocyclobutanones	252
General procedure 4-D: synthesis of α -methyl- α -chlorocyclobutanone	257
General procedure 4-E: substitution of α -chlorocyclobutanone by xanthate salt	261
General procedure 4-F: intermolecular radical addition of xanthate	277
General procedure 4-G: reduction of xanthate with hypophosphorous acid	280

<i>B. Chap.5 : Fonctionnalisation de cyclobutane et agrandissement de cycle stéréosélectif.....</i>	<i>282</i>
---	------------

General procedure 5-A: reduction of dichlorocyclobutanone.....	282
General procedure 5-B: addition of the ethyl vinyl ether	283
General procedure 5-C: xanthate formation from the ethyl vinyl ether adduct....	284
General procedure 5-D: protection of the tertiary alcohol.....	286
General procedure 5-E: deprotection of the alcohol and ring-enlargement.....	296

<i>C. Chap. 7 : Les xanthates dans la synthèse de squelettes polycycliques variés</i>	<i>318</i>
---	------------

General procedure 7-A: radical cyclization	318
General procedure 7-B: reductive radical cyclization in isopropanol.....	320
General procedure 7-C: intermolecular addition followed by cyclization.	322
General procedure 7-D: 1,4 addition of organocuprate.	335
Modified general procedure 7-D: 1,4 addition of organocuprate.	336
General procedure 7-E: cleavage of the silyl ether and subsequent alkylation. ...	336
General procedure 7-F: radical fragmentation of the cyclohexane.....	339

<i>D. Chap. 8 : Vers un nouveau mode de transfert de chiralité</i>	<i>363</i>
--	------------

III. Analyses structurales par diffraction des rayons X368

<i>A. Composé IV-2d</i>	<i>368</i>
<i>B. Composé V-23</i>	<i>370</i>

I. Généralités

A. Abréviations

1. Unités

°C	degré Celsius
h	heure
Hz, MHz	hertz, mégahertz
g, mg	gramme, milligramme
min	minutes
mL, μ L	millilitre, microlitre
mmol	millimole
ppm	partie par million

2. Autres

C _{ar}	carbone aromatique
cat.	catalytique
TLC (CCM)	chromatographie sur couche mince
d	doublet
δ	déplacement chimique
eq.	nombre d'équivalents
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
IR	infra-rouge
J	constante de couplage
m. p.	point de fusion
quant.	quantitatif
q	quadruplet
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
σ	nombre d'ondes
substœch.	substœchiométrique
stœch.	stœchiométrique
t	triplet

B. Purification des solvants et réactifs

Tous les solvants utilisés, de marque SDS, l'ont été directement sauf indication contraire.

Le dichlorométhane est distillé sur hydrure de calcium. L'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone comme indicateur.

Les réactifs sont généralement utilisés sans purification préalable, leur pureté étant vérifiée par RMN du proton.

C. Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium 60 F₂₅₄ (Merck ou SDS).

Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 366 nm. Elles sont généralement immergées dans un révélateur à la vanilline, à l'anisaldéhyde, ou au permanganate de potassium, puis chauffées au pistolet à décapage.

Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60 A C.C. (40-63 μm).

D. Appareillage d'analyse utilisé

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur un appareil Bruker AMX 400 (400 MHz).

En RMN du proton (RMN ^1H), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au proton du chloroforme ($\delta=7.26$ ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

En RMN du carbone (RMN ^{13}C), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutéré ($\delta=77.0$ ppm)

comme référence interne. Pour chaque produit, un spectre a été enregistré « Broad Band » (découplage par bruit de protons) et un autre en séquence Jmod ou DEPT pour déterminer la parité du nombre de protons portés par le carbone.

Dans certains cas, l'attribution des signaux a été complétée par des expériences à deux dimensions (COSY, HSQC).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT-IR 2000 à transformée de Fourier en solution dans le tétrachlorure de carbone, dans une cuve de chlorure de sodium ou de fluorure de calcium. Les spectres sont réalisés en absorption et les nombres d'onde σ des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un spectromètre JEOL JMS-GCmate II, GS/MS à l'Ecole Polytechnique.

Les analyses cristallographiques par diffraction des rayons X ont été effectuées par le docteur Xavier Le Goff au laboratoire Hétéroéléments et Coordination de l'Ecole Polytechnique.

Les molécules ont été nommées selon la nomenclature IUPAC par le logiciel Autonom 1.1 (Beilstein Institut).

II. Modes opératoires et analyses

A. Chap. 4: Une nouvelle réactivité propre aux cyclobutanones

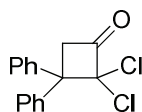
GENERAL PROCEDURE 4-A : SYNTHESIS OF
 α,α -DICHLOROCYCLOBUTANONE

To a solution of **olefin** (n mmol) and **zinc dust** (2.5n mmol) in **distilled ether** (5n mL) under sonication in an ice-water bath, was added dropwise over 2 h a solution of **trichloroacetylchloride** (1.5n mmol), keeping the temperature below 15°C. Once the addition was complete, the sonication was kept for another 30 minutes.

The zinc was filtered over celite. The filtrate was then extracted with diethyl ether, washed with saturated NaHCO₃, and brine. Anhydrous magnesium sulfate was then added to dry the organic layer, which was then evaporated to give the 2,2-dichlorocyclobutanone.

2,2-Dichloro-3,3-diphenyl-cyclobutanone

IV-1a



C₁₆H₁₂Cl₂O
 M = 291.17 g.mol⁻¹
 Dark liquid

Reference: Trost, B. M.; Xie, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6044.
 Maercker, A.; Berkulin, W. *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 185.

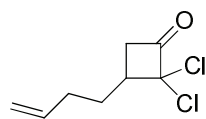
Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **diphenylethylene** (7.1 mL, 40 mmol) as the olefin.

Yield: 62 %

Product described in the literature.

3-(But-3-enyl)-2,2-dichloro-cyclobutanone

IV-1b



$C_8H_{10}Cl_2O$
 $M = 193.07 \text{ g.mol}^{-1}$
 Brown oil

Reference: Dowd, P.; Zhang, W.; Geib, S. J. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3435.

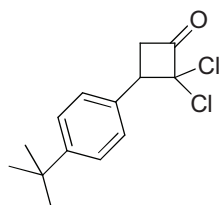
Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **1,5-hexadiene** (4.7 mL, 40 mmol) as the olefin.

Yield: 78 %

Product described in the literature.

3-(4-*tert*-Butylphenyl)-2,2-dichloro-cyclobutanone

IV-1c



$C_{14}H_{16}Cl_2O$
 $M = 271.18 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reference: Dowd, P.; Zhang, W.; Geib, S. J. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3435.

Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **4-*tert*-butylstyrene** (7.3 mL, 40 mmol) as the olefin.

Purification: Recrystallized from petroleum ether.

Yield: 69 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.45 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.21 (t, J=10.4 Hz, 1H, $CHCCl_2$), 3.71 (dd, J=10.4 Hz, J=17.6 Hz, 1H, CH_2CO), 3.54 (dd, J=10.4 Hz, J=17.6 Hz, 1H, CH_2CO), 1.35 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

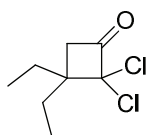
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 192.3 ($C=O$), 151.4 ($C_{q ar}$), 131.4 ($C_{q ar}$), 127.8 (2 x CH_{ar}), 125.6 (2 x CH_{ar}), 89.6 (CCl_2), 50.3 ($CHPh$), 46.0 (CH_2CO), 34.6 ($C(CH_3)_3$), 31.3 ($C(CH_3)_3$).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1815 ($C=O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{14}H_{16}Cl_2O$ 270.0578, found: 270.0566.

2,2-Dichloro-3,3-diethyl-cyclobutanone

IV-1d



$C_8H_{12}Cl_2O$
 $M = 195.09 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reference: Adler, R. W.; Allen, P. R.; Anderson, K. R.; Butts, C. P.; Khosravi, E.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999)*, **1998**, 10, 2083.

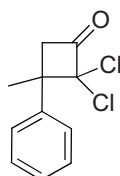
Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **2-ethyl-1-butene** (4.9 mL, 40 mmol) as the olefin.

Yield: 91 %

Product described in the literature.

2,2-Dichloro-3-methyl-3-phenyl-cyclobutanone

IV-1e



$C_{11}H_{10}Cl_2O$
 $M = 229.10 \text{ g.mol}^{-1}$
 Dark liquid

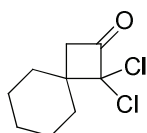
Reference: Murakami, M.; Ashida, S.; Matsuda, T. *Tetrahedron*, **2006**, 32, 7540.

Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **α -methylstyrene** (5.2 mL, 40 mmol) as the olefin.

Product described in the literature.

1,1-Dichloro-spiro[3.5]nonan-2-one

IV-1f

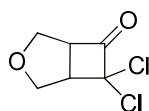


$C_9H_{12}Cl_2O$
 $M = 207.10 \text{ g.mol}^{-1}$
 Brown liquid

Reference: Dunkelblum, E. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 975.

Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **methylenecyclohexane** (4.8 mL, 40 mmol) as the olefin.

Product described in the literature.

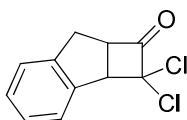
7,7-Dichloro-3-oxa-bicyclo[3.2.0]heptan-6-one**IV-1g**

$C_6H_6Cl_2O_2$
 $M = 181.02 \text{ g.mol}^{-1}$
 Brown liquid

Reference: Malherbe, R.; Rist, G.; Bellus, D. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 860.

Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **2,5-dihydro-furan** (3.0 mL, 40 mmol) as the olefin.

Product described in the literature.

2,2-Dichloro-2,2a,7,7a-tetrahydro-cyclobuta[a]inden-1-one**IV-1h**

$C_{11}H_8Cl_2O$
 $M = 227.90 \text{ g.mol}^{-1}$
 Brown liquid

Reference: Mehta, G.; Rao, H. S. P. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 991.

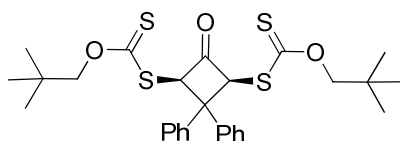
Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **indene** (4.7 mL, 40 mmol) as the olefin.

Product described in the literature.

***GENERAL PROCEDURE 4-B: SUBSTITUTION OF
 DICHLOROCYCLOBUTANONE BY XANTHATE SALT***

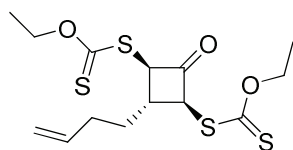
To a stirred solution of the **2,2-dichlorocyclobutanone** (n mmol) in **DMF** or **acetonitrile** (n mL) under nitrogen and in an ice-water bath, was added either **potassium O-ethyl xanthate** or **sodium O-neo-pentyl xanthate** (2.5n mmol). The mixture was then stirred under nitrogen at room temperature for one hour.

Brine and diethyl ether were then added, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The organic layer was then washed with important volumes of water, dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was removed *in vacuo*. The product was either purified or used crude.

Dithiocarbonic acid (3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-2,2-diphenyl-cyclobutyl) ester ethyl ester**IV-2a**

$C_{28}H_{34}O_3S_4$
 $M = 546.83 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White solid

Reaction:	Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3,3-diphenylcyclobutanone IV-1a (291 mg, 1 mmol) and potassium O-ethyl xanthate in DMF .
Purification:	Recrystallized from petroleum ether/ethyl acetate.
Yield:	80 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.44 (m, 5H, H_{ar}), 7.28 (m, 3H, H_{ar}), 6.80 (m, 2H, H_{ar}), 6.36 (s, 2H, 2 x CHS), 4.30 (d, J=10.5 Hz, 2H, 2 x OCH_2), 4.26 (d, J=10.5 Hz, 2H, 2 x OCH_2C), 0.98 (s, 18 H, 2 x $C(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	211.6 ($C=S$), 199.1 ($C=O$), 143.6 ($C_{q\ ar}$), 140.9 ($C_{q\ ar}$), 128.9 (2 x CH_{ar}), 128.7 (2 x CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.8 (2 x CH_{ar}), 127.1 (2 x CH_{ar}), 85.0 (2 x OCH_2), 69.9 (2 x CHS), 54.0 ($C(Ph)_2$), 31.8 (2 x $C(CH_3)_3$), 26.5 (2 x $C(CH_3)_3$).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1804 ($C=O$), 1233, 1059 ($C=S$, $C-O$).
HRMS (EI ⁺)	calcd for $C_{28}H_{34}O_3S_4$ 546.1391, found: 546.1381.

Dithiocarbonic acid (2-but-3-enyl-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-cyclobutyl) ester ethyl ester**IV-2b**

$C_{14}H_{20}O_3S_4$
 $M = 364.57 \text{ g.mol}^{-1}$
 Viscous yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 3-(but-3-enyl)-2,2-dichlorocyclobutanone **IV-1b** (193 mg, 1 mmol), **potassium O-ethyl xanthate**, in **DMF**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).

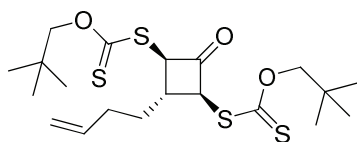
Yield: 84 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.81 (tdd, $J=6.6 \text{ Hz}$, $J=10.2 \text{ Hz}$, $J=16.9 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2=CH$), 5.05 (m, 2H, $CH_2=CH$), 4.73 (d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 2H, 2 x CHS), 4.68 (dq, $J=3.5 \text{ Hz}$, $J=7.1 \text{ Hz}$, 4H, 2 x OCH_2CH_3), 2.90 (ddd, $J=7.5 \text{ Hz}$, $J=8.7 \text{ Hz}$, $J=16.0 \text{ Hz}$, 1H, $CH(CH(SCSOEt))_2$), 2.24 (dd, $J=7.5 \text{ Hz}$, $J=14.3 \text{ Hz}$, 2H, $CH_2CH_2CH=CH_2$), 2.03 (m, 2H, $CH_2CH_2CH=CH_2$), 1.43 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H, 2 x OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 210.9 ($C=S$), 196.5 ($C=O$), 137.0 ($CH=CH_2$), 115.9 ($CH=CH_2$), 71.1 (2 x OCH_2CH_3), 62.1 (2 x $CHSCSOEt$), 41.0 ($CHCH_2$), 33.9 (CH_2CH_2), 31.7 (CH_2CH_2), 13.7 (2 x OCH_2CH_3).

IR v (cm^{-1}) (CCl₄) 1796 ($C=O$), 1231, 1050 ($C=S$, $C-O$).

HRMS (EI⁺) calcd for $C_{14}H_{20}O_3S_4$ 364.0296, found: 364.0298.

Dithiocarbonic acid [2-but-3-enyl-3-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-4-oxo-cyclobutyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester**IV-2b'**

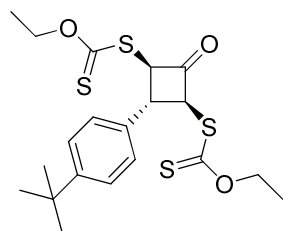
$C_{20}H_{32}O_3S_4$
 $M = 448.73 \text{ g.mol}^{-1}$
 Viscous yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 3-(but-3-enyl)-2,2-dichlorocyclobutanone **IV-1b** (193 mg, 1 mmol), **sodium O-neo-pentyl xanthate**, in **DMF**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).

Yield:	50 %
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.81 (tdd, J=6.6 Hz, J=10.2 Hz, J=16.9 Hz, 1H, CH ₂ =CH), 5.04 (m, 2H, CH ₂ =CH), 4.89 (d, J=8.6 Hz, 2H, 2 x CHS), 4.26 (m, 4H, OCH ₂ C), 2.92 (ddd, J=7.4 Hz, J=8.6 Hz, J=16.0 Hz, 1H, CH-CH-CH), 2.24 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂), 2.05 (dd, J=7.4 Hz, J=14.9 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂), 1.02 (m, 18H, 2 x C(CH ₃) ₃).
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	211.9 (C=S), 197.2 (C=O), 137.1 (CH=CH ₂), 115.9 (CH=CH ₂), 84.5 (2 x OCH ₂ C), 62.3 (2 x CHSC(S)OCH ₂), 40.5 (CHCH ₂), 33.8 (CH ₂ CH ₂), 31.9 (2 x C(CH ₃) ₃), 31.8 (CH ₂ CH ₂), 26.5 (3 x C(CH ₃) ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1796 (C=O), 1231, 1061 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₀ H ₃₂ O ₃ S ₄ 448.1234, found: 448.1235.

Dithiocarbonic acid [2-(4-*tert*-butyl-phenyl)-3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-cyclobutyl] ester ethyl ester IV-2c

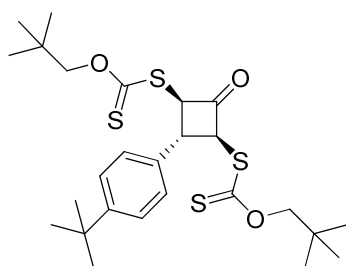


C₂₀H₂₆O₃S₄
M = 442.68 g.mol⁻¹
Viscous orange oil

Reaction:	Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2,2-dichlorocyclobutanone IV-1c (271 mg, 1 mmol), potassium O-ethyl xanthate , in acetonitrile .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).
Yield:	84 %
RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.42 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH _{ar}), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH _{ar}), 5.12 (d, J=9.0 Hz, 2H, 2 x CHSCSOEt), 4.65 (q, J=7.1 Hz, 4H, 2 x OCH ₂ CH ₃), 4.12 (t, J=9.0 Hz, 1H, CH(CH(SCSOEt)) ₂), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 6H, 2 x OCH ₂ CH ₃), 1.33 (s, 9H, C(CH ₃) ₃).
RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	210.2 (C=S), 196.5 (C=O), 151.0 (C _{q ar}), 135.2 (C _{q ar}), 126.5 (2 x CH _{ar}), 125.9 (2 x CH _{ar}), 71.1 (2 x OCH ₂), 63.5 (2 x CHS), 44.4 (CHPh), 34.6 (C(CH ₃) ₃), 31.3 (C(CH ₃) ₃), 13.7 (2 x OCH ₂ CH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1801 (C=O), 1232, 1050 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₀ H ₂₆ O ₃ S ₄ 442.0765, found: 442.0763.

Dithiocarbonic acid [2-(4-*tert*-butyl-phenyl)-3-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-4-oxo-cyclobutyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

IV-2c'



$C_{26}H_{38}O_3S_4$
 $M = 526.84 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction: Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 3-(4-*tert*-butylphenyl)-2,2-dichlorocyclobutanone **IV-1c** (271 mg, 1 mmol), **sodium *O*-neo-pentyl xanthate**, in **acetonitrile**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).

Yield: 73 %

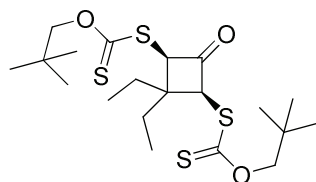
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.42 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 2 x CH_{ar}), 7.38 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, 2 x CH_{ar}), 5.27 (d, 2H, $J=9.1$ Hz, 2 x CHS), 4.24 (s, 4H, 2 x OCH₂C), 4.2 (m, 1H, CHPh), 1.33 (s, 9H, PhC(CH₃)₃), 0.98 (s, 18H, 2 x CH₂C(CH₃)₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 211.1 (C=S), 197.4 (C=O), 151.0 (C_{q ar}), 135.0 (C_{q ar}), 126.6 (2 x CH_{ar}), 125.9 (2 x CH_{ar}), 84.4 (2 x OCH₂), 63.3 (2 x CHS), 43.3 (CHPh), 34.6 (PhC(CH₃)₃), 31.8 (2 x CH₂C(CH₃)₃), 31.3 (PhC(CH₃)₃), 26.5 (2 x CH₂C(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1801 (C=O), 1232, 1062 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₂₆H₃₈O₃S₄ 526.1704, found: 526.1681.

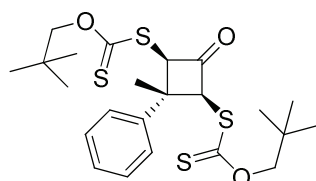
Dithiocarbonic acid [(1S,3R)-3-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-2,2-diethyl-4-oxo-cyclobutyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester IV-2d



$C_{20}H_{34}O_3S_4$
 $M = 450.74 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

- Reaction:** Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3,3-diethylcyclobutanone **IV-1d** (195 mg, 1 mmol), **sodium *O*-neo-pentyl xanthate**, in DMF.
- Purification:** Recrystallized from petroleum ether.
- Yield:** 71 %
- RMN 1H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.49 (s, 2H, 2 x *CHS*), 4.29 (s, 4H, 2 x *OCH₂C*), 2.03 (q, $J=7.4$ Hz, 2H, *CH₂CH₃*), 1.64 (q, $J=7.4$ Hz, 2H, *CH₂CH₃*), 1.08 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, *CH₂CH₃*), 1.02 (s, 18H, 2 x *C(CH₃)₃*), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, *CH₂CH₃*).
- RMN ^{13}C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 212.6 (*C=S*), 197.8 (*C=O*), 84.8 (2 x *OCH₂*), 66.3 (2 x *CHS*), 46.6 (*C(Et)₂*), 31.9 (2 x *C(CH₃)₃*), 31.9 (*CH₂CH₃*), 26.5 (2 x *C(CH₃)₃*), 25.0 (*CH₂CH₃*), 9.59 (*CH₂CH₃*), 9.33 (*CH₂CH₃*).
- IR ν (cm⁻¹)** (CCl₄) 1791 (*C=O*), 1231, 1059 (*C=S*, *C-O*).
- HRMS** (EI+) calcd for $C_{20}H_{34}O_3S_4$ 450.1391, found: 450.1394.

Dithiocarbonic acid [3-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-2-methyl-4-oxo-2-phenyl-cyclobutyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester IV-2e

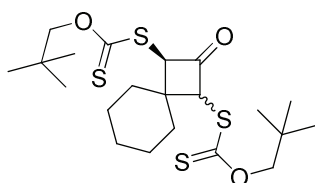


$C_{23}H_{32}O_3S_4$
 $M = 484.76 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

- Reaction:** Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3-methyl-3-phenylcyclobutanone **IV-1e** (229 mg, 1 mmol), **sodium *O*-neo-pentyl xanthate**, in DMF.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (98/2).
 Recrystallized from petroleum ether /diethyl ether.
- Yield:** 81 %

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.42-7.30 (m, 5H, H_{ar}), 5.96 (s, 2H, 2 x CHS), 4.33 (d, $J=10.4$ Hz, 2H, 2 x OCH_2C), 4.30 (d, $J=10.5$ Hz, 2H, 2 x OCH_2C), 1.51 (s, 3H, CH_3C), 1.02 (s, 18H, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	211.1 ($\text{C}=\text{S}$), 197.3 ($\text{C}=\text{O}$), 128.8 (2 x CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 125.2 (2 x CH_{ar}), 100.0 ($\text{C}_{q\text{ar}}$), 84.9 (2 x OCH_2), 68.2 (2 x CHS), 45.2 (CCH_3Ph), 31.9 (2 x $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 (2 x $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 (CCH_3Ph).
IR v (cm^{-1}) (CCl_4)	1798 ($\text{C}=\text{O}$), 1233, 1059 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_4$ 484.1235, found: 484.1233.

Dithiocarbonic acid [3-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-2-oxo-spiro[3.5]non-1-yl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester IV-2f

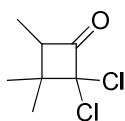


$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}_4$
 $M = 462.75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Viscous yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 1,1-dichlorospiro[3.5]nonan-2-one IV-1f (207 mg, 1 mmol), sodium <i>O</i>-neo-pentyl xanthate , in DMF .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).
Yield:	75 % (dia1 / dia2: 65 / 35)
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	5.16 (s, 2H, 2 x CHS , dia1), 5.38 (s, 2H, 2 x CHS , dia2), 4.30 (s, 4H, 2 x OCH_2C), 2.08 (m, 1H, CH_2 cyclohexyl), 1.88 (m, 1H, CH_2 cyclohexyl), 1.71 (m, 2H, CH_2 cyclohexyl), 1.60 (m, 4H, CH_2 cyclohexyl), 1.44 (m, 2H, CH_2 cyclohexyl), 1.02 (s, 18H, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, dia1), 1.03 (s, 18H, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, dia2).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	212.3 ($\text{C}=\text{S}$, dia1), 211.8 ($\text{C}=\text{S}$, dia 2), 199.2 ($\text{C}=\text{O}$, dia 2), 198.1 ($\text{C}=\text{O}$, dia 1), 84.71 (2 x OCH_2 , dia1), 84.66 (2 x OCH_2 , dia2), 68.7 (2 x CHS , dia1), 68.4 (2 x CHS , dia2), 43.6 (C_{spiro} , dia2), 43.1 (C_{spiro} , dia1), 39.5 (CH_2 , dia 1), 34.0 (CH_2 , dia 1), 33.6 (CH_2 , dia 2), 31.90 (2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, dia1), 31.88 (2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, dia2), 30.3 (CH_2 , dia 1), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, dia1/2), 24.73 (CH_2 , dia 2), 23.4 (CH_2 , dia 2), 24.66/24.3/23.5/23.3 (2 x CH_2 , dia1/2).
IR v (cm^{-1}) (CCl_4)	1791 ($\text{C}=\text{O}$), 1230, 1059 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}_4$ 462.1391, found: 462.1395.

2,2-Dichloro-3,3,4-trimethyl-cyclobutanone

IV-3a



$C_7H_{10}Cl_2O$
 $M = 181.06 \text{ g.mol}^{-1}$
 Brown liquid

Reference: Bak D. A.; Brady W. T. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 107.

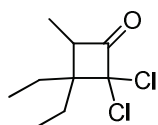
Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **2-methyl-2-butene in THF (2M)** (20 mL, 40 mmol) as the olefin.

Yield: 100 %

Product described in the literature.

2,2-Dichloro-3,3-diethyl-4-methyl-cyclobutanone

IV-3b



$C_9H_{14}Cl_2O$
 $M = 209.11 \text{ g.mol}^{-1}$
 Dark liquid

Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **3-ethyl-2-pentene** (5.5 mL, 40 mmol) as the olefin.

Purification: None

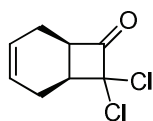
Yield: 96 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 3.31 (q, $J=7.5$ Hz, 1H, CH_3CH), 2.03 (qd, $J=7.3$ Hz, $J=14.6$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.88 (dt, $J=7.5$ Hz, $J=14.9$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.78 (td, $J=7.6$ Hz, $J=14.6$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.51 (qd, $J=7.3$ Hz, $J=14.6$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.23 (d, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 197.9 (C=O), 91.8 (CCl₂), 58.5 (CHCO), 51.1 (C(CH₃CH₂)₂), 27.5 (CH₂CH₃), 22.1 (CH₂CH₃), 10.3 (CH₃CH), 9.2 (CH₂CH₃), 9.1 (CH₂CH₃).

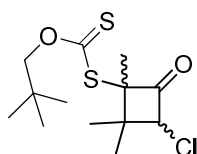
IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1806 (C=O).

HRMS (EI⁺) calcd for C₉H₁₄Cl₂O 208.0422, found: 208.0421.

8,8-Dichloro-bicyclo[4.2.0]oct-3-en-7-one**IV-3c**

$C_8H_8Cl_2O$
 $M = 191.05 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reference	Davis, K. M.; Carpenter, B. K. <i>J. Org. Chem.</i> , 1996 , 61, 4617.
Reaction:	Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using 1,4-cyclohexadiene (3.8 mL, 40 mmol) as the olefin.
Purification:	None
Yield:	63 %
Product described in the literature.	

Dithiocarbonic acid (3-chloro-1,2,2-trimethyl-4-oxo-cyclobutyl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester**IV-4a**

$C_{13}H_{21}ClO_2S_2$
 $M = 308.89 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3,3,4-trimethylcyclobutanone IV-3a (181 mg, 1 mmol), sodium O-neo-pentyl xanthate , in DMF .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (98/2).
Yield:	91 % (dia1 / dia2: 5/2)
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	<p><u>Dia 1:</u> 5.38 (s, 1H, $CHCl$), 4.30 (d, $J=2.9$ Hz, 2H, OCH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).</p> <p><u>Dia 2:</u> 4.90 (s, 1H, $CHCl$), 4.30 (d, $J=2.9$ Hz, 2H, OCH_2), 1.95 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).</p>
RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz)	<p><u>Dia 1:</u> 209.4 ($C=S$), 193.7 ($C=O$), 84.9 (OCH_2), 70.8 ($CS(CH_3)$), 70.7 ($CHCl$), 41.0 ($C(CH_3)_2$), 31.8 ($C(CH_3)_3$), 26.6 ($C(CH_3)_3$), 21.1 (CH_3), 20.8 (CH_3), 17.3 (CH_3).</p>

Dia 2:

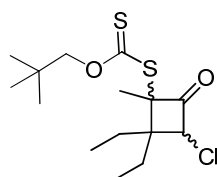
210.8 (C=S), 197.7 (C=O), 84.9 (OCH₂), 70.5 (CS(CH₃)), 69.3 (CHCl), 42.4 (C(CH₃)₂), 32.0 (C(CH₃)₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 23.4 (CH₃), 22.1 (CH₃), 20.0 (CH₃).

IR v (cm⁻¹) (CCl₄) 1794 (C=O), 1233, 1052 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₂₁ClO₂S₂ 308.0672, found: 308.0671.

Dithiocarbonic acid (3-chloro-2,2-diethyl-1-methyl-4-oxo-cyclobutyl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

IV-4b



C₁₅H₂₅ClO₂S₂
M = 336.94 g.mol⁻¹
Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3,3-diethyl-4-methylcyclobutanone **IV-3b** (209 mg, 1 mmol), **sodium O-neo-pentyl xanthate**, in DMF.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (99/1).

Yield: 94 % (dia1 / dia2: 7/3)

RMN ¹H (δ, ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

Dia 1:

5.33 (s, 1H, CHCl), 4.34 (d, J=10.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.28 (d, J=10.6 Hz, 1H, OCH₂), 2.06 (qd, J= 7.5Hz, J=14.9 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.98 (qd, J=7.3 Hz, J=14.5 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃CS), 1.51 (qd, J=7.4 Hz, J=14.6 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.61 (qd, J=7.4 Hz, J=14.8 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.00 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

Dia 2:

4.74 (s, 1H, CHCl), 4.42 (d, J=10.6 Hz, 1H, OCH₂), 4.30 (d, J=10.6 Hz, 1H, OCH₂), 2.01 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.90 (s, 3H, CH₃CS), 1.77 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.01 (m, 6H, 2 x CH₂CH₃).

RMN ¹³C (δ, ppm)
(CDCl₃, 100.6 MHz)

Dia 1:

209.8 (C=S), 193.9 (C=O), 85.0 (OCH₂), 71.2 (CS(CH₃)), 70.4 (CHCl), 47.3 (C(CH₂CH₃)₂), 31.8 (C(CH₃)₃), 26.6 (C(CH₃)₃), 25.4 (CH₂CH₃), 21.9 (CH₂CH₃), 18.4 (CH₃CS), 9.8 (CH₂CH₃), 8.8 (CH₂CH₃).

Dia 2:

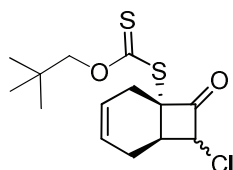
210.6 (C=S), 196.9 (C=O), 84.4 (OCH₂), 71.4 (CS(CH₃)), 68.2 (CHCl), 48.1 (C(CH₂CH₃)₂), 31.8 (C(CH₃)₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 25.6 (CH₂CH₃), 22.5 (CH₂CH₃), 19.3 (CH₃CS), 9.2 (CH₂CH₃), 9.0 (CH₂CH₃).

IR v (cm⁻¹) (CCl₄) 1793 (C=O), 1234, 1050 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₁₅H₂₅O₂S₂Cl 336.0985, found: 336.0989.

Dithiocarbonic acid (7-chloro-8-oxo-bicyclo[4.2.0]oct-3-en-1-yl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

IV-4c



C₁₄H₁₉ClO₂S₂
M = 318.88 g.mol⁻¹
Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-B, the reaction was carried out using 8,8-dichlorobicyclo[4.2.0]oct-3-en-7-one **IV-3c** (191 mg, 1 mmol), sodium *O*-neo-pentyl xanthate, in DMF.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (98/2).

Yield: 60 % (dia 1/dia 2: 5/3)

RMN ¹H (δ, ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

Dia 1:

5.89 (m, 2H, CH=CH), 5.50 (d, J= 10.1 Hz, 1H, CHCl), 4.35 (m, 2H, OCH₂), 3.32 (ddd, J=2.5 Hz, J=6.9 Hz, J=9.7 Hz, 1H, CHCHCl), 2.6 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Dia 2:

5.8-6.0 (m, 2H, CH=CH), 4.50 (d, J=7.2 Hz, 1H, CHCl), 4.35 (m, 2H, OCH₂), 3.27 (ddd, J= 2.1 Hz, J=5.1 Hz, J=7.2 Hz, 1H, CHCHCl), 2.6-2.8 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (δ, ppm)
(CDCl₃, 100.6 MHz)

Dia 1:

210.0 (C=S), 198.4 (C=O), 127.0 (CH=CH), 126.6 (CH=CH), 84.0 (OCH₂), 69.2 (CS(CO)), 63.7 (CHCl), 38.5 (CHCHCl), 31.8 (C(CH₃)₃), 29.0 (CH₂CH=CH=CH₂), 26.5 (C(CH₃)₃), 23.1 (CH₂CH=CH=CH₂).

Dia 2:

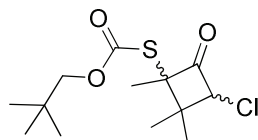
209.9 (C=S), 198.7 (C=O), 126.2 (CH=CH), 125.3 (CH=CH), 83.4 (OCH₂), 65.4 (CS(CO)), 62.5 (CHCl), 42.9 (CHCHCl), 32.0 (C(CH₃)₃), 28.3 (CH₂CH=), 26.6 (C(CH₃)₃), 25.1 (CH₂CH=).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1800 (C=O), 1231, 1061 (C=S, C-O).

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₄H₁₉ClO₂S₂ 318.0515, found: 318.0518.

Thiocarbonic acid (3-chloro-1,2,2-trimethyl-4-oxo-cyclobutyl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

IV-5a



C₁₃H₂₁ClO₃S
M = 292.82 g.mol⁻¹
Colorless liquid

Reaction: A flow of **ozone** was injected to a solution of 2-chloro-3,3-dimethyl-4-(*O*-neo-pentylxanthyl)-4-methyl-cyclobutanone **IV-4a** (413 mg, 1.4 mmol) in **acetone** (13 ml) and **water** (300μl). The reaction was monitored by TLC, and the solvent was evaporated after total consumption of the starting material. Diethyl ether was added, and the organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure, giving crude **IV-5a**.

Purification: None

Yield: 88 %

RMN ¹H (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) **Dia 1:**
5.32 (s, 1H, CHCl), 3.89 – 3.92 (m, 2H, OCH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.18 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃).

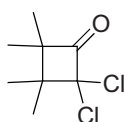
Dia 2:
4.92 (s, 1H, CHCl), 3.89 – 3.92 (m, 2H, OCH₂), 1.90 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (δ, ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) **Dia 1:**
196.1 (C=O), 167.6 (SC=O), 77.3 (OCH₂), 70.8 (CHCl), 67.7 (CS(CH₃)), 41.3 (C(CH₃)₂), 31.7 (C(CH₃)₃), 26.29 (C(CH₃)₃), 23.0 (CH₃), 20.80 (CH₃), 17.7 (CH₃).

Dia 2:
198.4 (C=O), 168.7 (SC=O), 76.7 (OCH₂), 69.3 (CHCl), 68.3 (CS(CH₃)), 42.2 (C(CH₃)₂), 31.8 (C(CH₃)₃), 26.27 (C(CH₃)₃), 22.8 (CH₃), 22.5 (CH₃), 20.82 (CH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1798 (C=O), 1232, 1051 (C=S, C-O).

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₃H₂₁ClO₃S 292.0900, found: 292.0893.

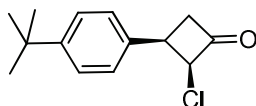
2,2-Dichloro-3,3,4,4-tetramethyl-cyclobutanone**IV-6**

$C_8H_{12}Cl_2O$
 $M = 195.09 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

- Reference: Bak, D. A.; Brady W. T. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 107.
- Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **2,3-dimethyl-2-butene** (4.8 mL, 40 mmol) as the olefin.
- Yield: 41 %
- Product described in the literature.

**GENERAL PROCEDURE 4-C: MONOREDUCTION OF
 DICHLOROCYCLOBUTANONES¹⁷²**

To a stirred solution of **2,2-dichlorocyclobutanone** (n mmol) in **acetic acid** (2n mL) was added **zinc dust** (4n mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature, and monitored by TLC. After total consumption of the starting material, the zinc was removed by filtration on celite, and the filtrate was concentrated as much as possible *in vacuo*. To the resulting liquid, in a cold water bath, was added aqueous ammoniac (33%). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether, and the organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$, water and brine. After drying over anhydrous $MgSO_4$, the solvent was removed *in vacuo*. The 2-chlorocyclobutanone was then generally obtained pure, but could be purified by flash chromatography.

3-(4-tert-Butylphenyl)-2-chloro-cyclobutanone**IV-7a**

$C_{14}H_{17}ClO$
 $M = 236.74 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

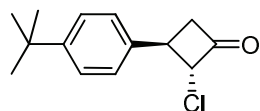
- Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using **3-(4-tert-butylphenyl)-2,2-dichlorocyclobutanone IV-1c** (2.7 g, 10 mmol).

¹⁷² Brady, W. T.; Norton, S. J.; Ko, J. *Synthesis*, **1983**, 1002.

Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
Yield:	35 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 5.26 (ddd, $J=2.5$ Hz, $J=3.1$ Hz, $J=9.5$ Hz, 1H, CHCl), 4.00 (dt, $J=5.4$ Hz, $J=9.9$ Hz, 1H, CHCHCl), 3.62 (ddd, $J=3.2$ Hz, $J=10.2$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.29 (ddd, $J=2.4$ Hz, $J=10.4$ Hz, $J=17.6$ Hz, 1H, CH_2CO), 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	200.4 ($\text{C}=\text{O}$), 150.6 ($\text{C}_{q ar}$), 134.3 ($\text{C}_{q ar}$), 128.0 (2 x CH_{ar}), 125.5 (2 x CH_{ar}), 65.9 (CHCl), 50.0 (CH_2CO), 36.0 (CHPh), 34.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1802 ($\text{C}=\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}$ 236.0968, found: 236.0965.

3-(4-*tert*-Butylphenyl)-2-chloro-cyclobutanone

IV-7a'

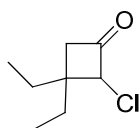


$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}$
 $M = 236.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Brown solid

Reaction:	Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using 3-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2,2-dichlorocyclobutanone IV-1c (2.7 g, 10 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
Yield:	61 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.90 (td, $J=2.2$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H, CHCl), 3.65 (dt, $J=7.8$ Hz, $J=9.9$ Hz, 1H, CHCHCl), 3.46 (ddd, $J=2.3$ Hz, $J=9.7$ Hz, $J=17.3$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.32 (ddd, $J=2.2$ Hz, $J=9.9$ Hz, $J=17.3$ Hz, 1H, CH_2CO), 1.35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	198.2 ($\text{C}=\text{O}$), 150.7 ($\text{C}_{q ar}$), 136.4 ($\text{C}_{q ar}$), 126.1 (2 x CH_{ar}), 125.8 (2 x CH_{ar}), 67.8 (CHCl), 48.8 (CH_2CO), 40.9 (CHPh), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1802 ($\text{C}=\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}$ 236.0968, found: 236.0965.

2-Chloro-3,3-diethyl-cyclobutanone

IV-7b



$C_8H_{13}ClO$
 $M = 160.64 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3,3-diethylcyclobutanone **IV-1d** (975 mg, 5 mmol).

Purification: None

Yield: 76 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.67 (s, 1H, $CHClCO$), 2.75 (s, 2H, CH_2CO), 1.91 (qd, $J=7.4$ Hz, $J=14.8$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.79 (qd, $J=7.4$ Hz, $J=14.8$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.66 (dt, $J=7.4$ Hz, $J=14.7$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.34 (qd, $J=7.4$ Hz, $J=14.7$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

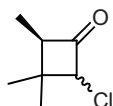
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 199.8 ($C=O$), 68.9 ($CHCl$), 52.0 (CH_2CO), 40.2 (C_qCH_2), 30.5 (CH_2CH_3), 34.1 (CH_2CH_3), 9.2 (CH_2CH_3), 8.2 (CH_2CH_3).

IR v (cm^{-1}) (CCl₄) 1799 ($C=O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_8H_{13}ClO$ 160.0655, found: 160.0656.

2-Chloro-3,3,4-trimethyl-cyclobutanone

IV-7c



$C_7H_{11}ClO$
 $M = 146.61 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3,3,4-trimethylcyclobutanone **IV-3a** (905 mg, 5 mmol).

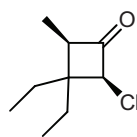
Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (98/2).

Yield: 53 % (dia1/2: 55/45)

Product described in the literature.

2-Chloro-3,3-diethyl-4-methyl-cyclobutanone

IV-7d

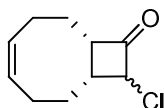


$C_9H_{15}ClO$
 $M = 174.67 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

- Reaction:** Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-3,3-diethyl-4-methylcyclobutanone **IV-3b** (1.05 g, 5 mmol).
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
- Yield:** 37 %
- RMN 1H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.61 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, $CHCl$), 3.02 (dq, $J=2.6$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H, CH_3CH), 1.85 (qd, $J=7.4$ Hz, $J=14.6$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.75 (qd, $J=7.4$ Hz, $J=14.7$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.52 (qd, $J=7.1$ Hz, $J=14.3$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.39 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.17 (d, $J=7.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3).
- RMN ^{13}C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 205.2 ($C=O$), 68.8 ($CHCl$), 58.5 ($CH(CH_3)$), 42.6 ($C(CH_2CH_3)_2$), 25.2 (CH_2CH_3), 24.1 (CH_2CH_3), 10.2 (CH_3CH), 8.5 (CH_2CH_3), 8.1 (CH_2CH_3).
- IR v** (cm^{-1}) (CCl₄) 1794 ($C=O$).
- HRMS** (EI+) calcd for $C_9H_{15}ClO$ 174.0811, found: 174.0812.

(Z)-10-Chloro-bicyclo[6.2.0]dec-4-en-9-one

IV-7e



$C_{10}H_{13}ClO$
 $M = 184.66 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

- Reaction:** Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using (Z)-10,10-dichlorobicyclo[6.2.0]dec-4-en-9-one **IV-9** (1.1 g, 5 mmol).
 Reaction time: 15 minutes.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (96/4).
- Yield:** 97 % (dia 1: dia 2) (5: 2)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) **Dia 1:**
 5.57 – 5.72 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.55 (dd, $J=2.9$ Hz, $J=7.8$ Hz, 1H, CHCl), 3.46 (dddd, $J=2.9$ Hz, $J=5.7$ Hz, $J=10.1$ Hz, $J=12.9$ Hz, 1H, CH_2CHCO), 2.4 – 2.6 (m, 1H, CHCHCl), 1.8 – 2.6 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

Dia 2:
 5.57 – 5.72 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.97 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=9.6$ Hz, 1H, CHCl), 3.34 (m, 1H, CH_2CHCO), 2.92 (dtd, $J=5.0$ Hz, $J=9.8$ Hz, $J=13.4$ Hz, 1H, CHCHCl), 1.8 – 2.6 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) **Dia 1:**
 204.3 ($\text{C}=\text{O}$), 131.0, 128.8 ($\text{CH}=\text{CH}$), 64.7 (CHCl), 57.8 (CH_2CHCO), 42.0 (CHCHCl), 29.3, 26.47, 24.2, 24.0 (4 x CH_2).

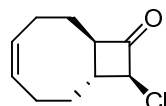
Dia 2:
 202.2 ($\text{C}=\text{O}$), 131.2, 128.6 ($\text{CH}=\text{CH}$), 63.0 (CHCl), 58.8 (CH_2CHCO), 33.6 (CHCHCl), 26.53, 24.5, 24.3, 22.9 (4 x CH_2).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1793 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (EI+) calcd for C₁₀H₁₃ClO 184.0655, found: 184.0650.

(Z)-10-Chloro-bicyclo[6.2.0]dec-4-en-9-one

IV-7e'



C₁₀H₁₃ClO
 M = 184.66 g.mol⁻¹
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using **(Z)-10,10-dichlorobicyclo[6.2.0]dec-4-en-9-one IV-9** (1.1 g, 5 mmol).
 Reaction time: 14 hours.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).

Yield (by NMR): 10 % (+ 45 % of stereoisomers with a *cis*-junction)

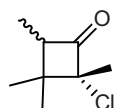
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.57 – 5.72 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.44 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=8.2$ Hz, 1H, CHCl), 3.09 – 3.17 (m, 1H, CH_2CHCO), 2.1 – 2.2 (m, 1H, CHCHCl), 1.8 – 2.4 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 201.3 ($\text{C}=\text{O}$), 130.1, 129.9 (2 x $\text{CH}=\text{CH}$), 64.0 (CHCl), 59.4 (CH_2CHCO), 43.1 (CHCHCl), 31.9, 25.6, 24.7, 23.4 (4 x $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

**GENERAL PROCEDURE 4-D: SYNTHESIS OF α -METHYL- α -CHLORO
CYCLOBUTANONE¹⁷³**

To a stirred refluxing solution of **olefin** (6n mmol) and **triethylamine** (1.2n mmol) in **distilled hexane** (1.2n mL), was added dropwise over 45 minutes a solution of **α -chloropropionyl chloride** (n mmol) in **distilled hexane** (0.3n mL). After complete addition, the reaction mixture was stirred under reflux for 2 additional hours.

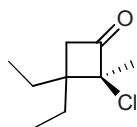
The amine hydrochloride was then eliminated by filtration, and washed with cold diethyl ether. The filtrate was then washed with water and cold saturated NaHCO₃. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, and the solvent was removed *in vacuo*, giving crude α -methyl- α -chlorocyclobutanone.

2-Chloro-2,3,3,4-tetramethyl-cyclobutanone**IV-7f**

C₈H₁₃ClO
M = 160.64 g.mol⁻¹
Yellow oil

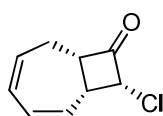
Reaction:	Following general procedure 4-D, the reaction was carried out using 2-methyl-2-butene (6.4 mL, 60 mmol) as the olefin.
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
Yield:	60 % (dia1/2: 95/5)
RMN ¹ H (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	3.58 (q, 1H, J=7.3 Hz, CH ₃ CH), 1.51 (s, 3H, CH ₃ CCl), 1.41 (s, 3H, (CH ₃) ₂ C), 1.04 (s, 3H, (CH ₃) ₂ C), 1.04 (d, J=7.3 Hz, 3H, CH ₃ CH).
RMN ¹³ C (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	206.0 (C=O), 77.2 (C(CH ₃)Cl), 60.5 (CHCH ₃), 39.4 (C _q CH ₂), 24.3 (CH ₃), 19.7 (CH ₃), 19.0 (CH ₃), 7.5 (CH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1787 (C=O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₈ H ₁₃ ClO 160.0655, found: 160.0656.

¹⁷³ Brady, W. T.; Patel, A. D. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4106.

2-Chloro-3,3-diethyl-2-methyl-cyclobutanone**IV-7g**

$C_9H_{15}ClO$
 $M = 174.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-D, the reaction was carried out using 2-ethyl-1-butene (7.4 mL, 60 mmol) as the olefin.
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (8/2).
Yield:	45 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2.85 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.75 (dd, $J=1.1$ Hz, 16.9 Hz, 1H, CH_2CO), 1.97 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.78 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3CCl), 1.59 (dt, $J=7.4$ Hz, $J=14.8$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.50 (dt, $J=7.4$ Hz, $J=14.7$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	δ 203.0 ($C=O$), 80.1 ($C(CH_3)Cl$), 52.5 (CH_2CO), 43.3 (C_qCH_2), 26.4 (CH_2CH_3), 25.0 (CH_2CH_3), 21.2 (CH_3CCl), 9.4 (CH_2CH_3), 9.0 (CH_2CH_3).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1795 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_9H_{15}ClO$ 174.0811, found: 174.0812.

9-Chloro-bicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one**IV-7h**

C_9H_9ClO
 $M = 168.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reaction:	Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using (2Z,4Z)-9,9-dichlorobicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one (1.0 g, 5 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
Yield:	46 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	6.3 (m, 1H, $CH=C$), 5.98 – 6.12 (m, 3H, $C=CH$), 4.88 (dd, $J=3.1$ Hz, $J=8.6$ Hz, 1H, $CHCl$), 3.78 (m, 1H, $CHCHCl$), 3.07 (m, 1H, $COCHCH_2$), 2.49 (ddd, $J=3.8$ Hz, $J=7.1$ Hz, $J=13.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.34 (ddd, $J=5.2$ Hz, $J=11.0$ Hz, $J=13.7$ Hz, 1H, CH_2).

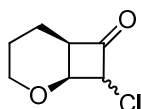
RMN ^{13}C (δ , ppm) 203.0 ($\text{C}=\text{O}$), 132.2, 132.1, 129.3, 127.8 (4 x $\text{CH}=\text{CH}$), 68.2, 67.1 (CDCl_3 , 100.6 MHz) (2 x CHCO), 41.8 (CHCHCl), 27.1 (CH_2).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1801 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}$ 168.0342, found: 168.0346.

8-Chloro-2-oxa-bicyclo[4.2.0]octan-7-one

IV-7i



$\text{C}_7\text{H}_9\text{ClO}_2$
 $M = 160.60 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using 8,8-dichloro-2-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-one **IV-10** (1.56 g, 8 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).

Yield: 21 % (dia 1 + 2)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) **Dia 1:**
 4.49 (t, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H, CHCl), 4.30 (dd, $J=1.4 \text{ Hz}$, $J=6.4 \text{ Hz}$, 1H, OCH), 3.81 (td, $J=3.9 \text{ Hz}$, $J=11.4 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 3.64 (m, 1H, CH_2CHCO), 3.40 (ddd, $J=3.6 \text{ Hz}$, $J=9.4 \text{ Hz}$, $J=11.9 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 2.00 (m, 1H, CH_2CHCO), 1.4 – 1.8 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}$).

Dia 2:
 4.88 (dd, $J=3.5 \text{ Hz}$, $J=5.3 \text{ Hz}$, 1H, CHCl), 4.43 (t, $J=5.2 \text{ Hz}$, 1H, OCH), 3.90 (m, 1H, OCH_2), 3.34 (m, 1H, OCH_2), 3.22 (m, 1H, CH_2CHCO), 2.13 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.4 – 1.8 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz) **Dia 1:**
 201.1 ($\text{C}=\text{O}$), 71.0 (OCH), 64.6 (CHCl), 64.5 (OCH_2), 54.6 (CH_2CHCO), 21.7, 18.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$).

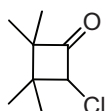
Dia 2:
 199.1 ($\text{C}=\text{O}$), 65.1 (OCH), 64.7 (OCH_2), 62.7 (CHCl), 52.0 (CH_2CHCO), 21.1, 18.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1803 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl}$ 160.0291, found: 160.0298.

2-Chloro-3,3,4,4-tetramethyl-cyclobutanone

IV-7j



$C_8H_{13}ClO$
 $M = 160.64 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

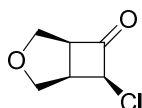
Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using **2,2-dichloro-3,3,4,4-tetramethylcyclobutanone** (975 mg, 5 mmol).

Yield: 51 %

Product described in the literature.

7-Chloro-3-oxa-bicyclo[3.2.0]heptan-6-one

IV-7k



$C_6H_7ClO_2$
 $M = 146.57 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using **7,7-dichloro-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one** **IV-1g** (181 mg, 1 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (7/3).

Yield: 64%

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.04 (dd, $J=3.3$ Hz, $J=9.3$ Hz, 1H, **CHCl**), 4.44 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, **OCH₂**), 4.34 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, **OCH₂**), 3.87 (m, 1H, **OCH₂**), 3.77 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=10.2$ Hz, 1H, **OCH₂**), 3.51 (m, 1H, **CH₂CHCHCH₂**), 3.45 (m, 1H, **CH₂CHCHCH₂**).

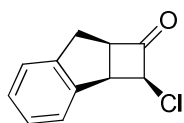
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 203.6 (**C=O**), 70.8 (**OCH₂**), 68.7 (**OCH₂**), 63.2 (**CHCl**), 62.5 (**CHCl**), 38.6 (**CHCHCl**).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1796 (**C=O**).

HRMS (EI⁺) calcd for C₇H₉O₂Cl 160.0291, found: 160.0297.

2-Chloro-2,2a,7,7a-tetrahydro-cyclobuta[a]inden-1-one

IV-7I



$C_{11}H_9ClO$
 $M = 192.64 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow solid

Mp: 110°C

Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using 2,2-dichloro-2,2a,7,7a-tetrahydro-cyclobuta[a]inden-1-one **IV-1h** (193 mg, 1 mmol).

Purification: Recrystallized from petroleum ether/diethyl ether.

Yield: 64%

RMN 1H (δ , ppm) 7.25 – 7.38 (m, 4H, 4 x CH_{ar}), 5.33 (dd, $J=2.8 \text{ Hz}$, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H, $CHCl$), 4.39 (t, $J=8.2 \text{ Hz}$, 1H, $PhCH$), 4.0 – 4.1 (m, 1H, $CHC(O)$), 3.39 (d, $J=16.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 3.16 (dd, $J=9.3 \text{ Hz}$, $J=16.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_2).

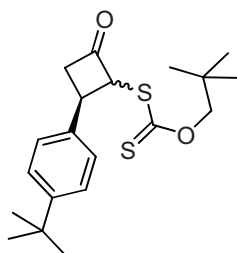
Product described in the literature.

**GENERAL PROCEDURE 4-E: SUBSTITUTION OF α -
CHLOROCYCLOBUTANONE BY XANTHATE SALT**

To a stirred solution of **α -chlorocyclobutanone** (n mmol) in **DMF** (n ml) under nitrogen, was added at room temperature **sodium *O*-neo-pentylxanthate** (1.5n mmol), and **DABCO** (0.2n mmol). The whole was then stirred at room temperature under nitrogen for one hour.

Brine and diethyl ether were then added, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The organic layer was then washed with water and saturated ammonium chloride, dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was removed *in vacuo*, giving crude α -xanthyl-cyclobutanone.

Dithiocarbonic acid [2-(4-*tert*-butyl-phenyl)-4-oxo-cyclobutyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester **IV-8a**



$C_{20}H_{28}O_2S_2$
 $M = 364.57 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using 2-chloro-3-(4-*tert*-butylphenyl)cyclobutanone **IV-7a** (236 mg, 1 mmol).

Purification Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).

Yield: 71% (dia1 / dia2: 87 / 13)

RMN 1H (δ , ppm)
 (CDCl₃, 400 MHz)

Dia 1:

7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 5.11 (td, $J=2.0$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H, CHS), 4.29 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2), 4.23 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2), 3.90 (q, $J=8.9$ Hz, 1H, $CHCHS$), 3.54 (ddd, $J=2.0$ Hz, $J=9.3$ Hz, $J=17.5$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.38 (ddd, $J=1.9$ Hz, $J=8.7$ Hz, $J=17.5$ Hz, 1H, CH_2CO), 1.35 (s, 9H, $Ph-C(CH_3)_3$), 0.99 (s, 9H, $CH_2-C(CH_3)_3$).

Dia 2:

7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 5.83 (ddd, $J=2.1$ Hz, $J=2.6$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H, CHS), 4.29 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2), 4.20 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2), 4.10 (m, 1H, $CHCHS$), 3.73 (ddd, $J=2.8$ Hz, $J=10.0$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.27 (ddd, $J=1.9$ Hz, $J=4.7$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H, CH_2CO), 1.33 (s, 9H, $Ph-C(CH_3)_3$), 0.97 (s, 9H, $CH_2-C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (δ , ppm)
 (CDCl₃, 100.6 MHz)

Dia 1:

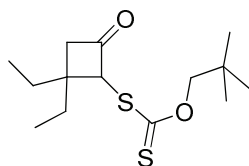
211.0 ($C=S$), 200.7 ($C=O$), 150.3 ($C_{q ar}$), 137.5 ($C_{q ar}$), 126.3 (2 x CH_{ar}), 125.7 (2 x CH_{ar}), 84.1 (OCH_2), 66.0 (CHS), 51.8 (CH_2CO), 36.1 ($CHPh$), 34.5 ($Ph-C(CH_3)_3$), 31.8 ($CH_2-C(CH_3)_3$), 31.3 ($Ph-C(CH_3)_3$), 26.5 ($CH_2-C(CH_3)_3$).

IR v (cm^{-1}) (CCl₄) 1802 ($C=O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{20}H_{28}O_2S_2$ 364.1531, found: 364.1544.

Dithiocarbonic acid (2,2-diethyl-4-oxo-cyclobutyl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

IV-8b



$C_{14}H_{24}O_2S_2$
 $M = 288.47 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using 2-chloro-3,3-diethylcyclobutanone **IV-7b** (160 mg, 1 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (96/4).

Yield: 80 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.32 (t, J=1.9 Hz, 1H, *CHS*), 4.26 (s, 2H, *OCH*₂), 2.88 (ddd, J=1.5 Hz, J=1.9 Hz, J=17.1 Hz, 1H, *CH*₂CO), 2.77 (dd, J= 1.5 Hz, J=17.1 Hz, 1H, *CH*₂CO), 1.87 (m, 1H, *CH*₂CH₃), 1.80 (m, 2H, *CH*₂CH₃), 1.34 (qd, J=7.4 Hz, J=14.5 Hz, 1H, *CH*₂CH₃), 1.00 (s, 9H, C(*CH*₃)₃), 0.99 (t, J= 7.4 Hz, 3H, *CH*₂CH₃), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H, *CH*₂CH₃).

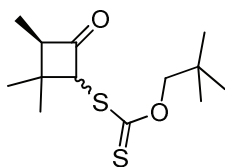
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 213.2 (*C=S*), 202.5 (*C=O*), 84.4 (*OCH*₂), 68.0 (*CHS*), 53.5 (*CH*₂CO), 40.3 (C(*CH*₂CH₃)₂), 31.8 (C(*CH*₃)₃), 30.8 (*CH*₂CH₃), 26.5 (C(*CH*₃)₃), 26.3 (*CH*₂CH₃), 9.4 (*CH*₂CH₃), 8.6 (*CH*₂CH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1789 (*C=O*), 1228, 1062 (*C=S*, *C-O*).

HRMS (EI+) calcd for C₁₄H₂₄O₂S₂ 288.1218, found: 288.1212.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (2,2,3-trimethyl-4-oxo-cyclobutyl) ester

IV-8c



$C_{13}H_{22}O_2S_2$
 $M = 274.44 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using 2-chloro-3,3,4-trimethylcyclobutanone **IV-7c** (146 mg, 1 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97/3).

Yield: 65 % (dia1 / dia2: 9 / 1).

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) **Dia 1:**
5.27 (d, J= 2.2 Hz, 1H, *CHS*), 4.26 (s, 2H, *OCH*₂), 3.20 (dq, J=2.2 Hz, J=7.2 Hz, 1H, *CH*₃*CH*), 1.52 (s, 3H, *CCH*₃), 1.04 (d, J=7.2 Hz, 3H, *CH*₃*CH*), 1.01 (s, 9H, *C(CH*₃)₃), 0.99 (s, 3H, *CCH*₃).

Dia 2:
5.10 (d, J= 2.2Hz, 1H, *CHS*), 4.26 (s, 2H, *OCH*₂), 2.95 (dq, J=2.2 Hz, J=7.2 Hz, 1H, *CH*₃*CH*), 1.36 (s, 3H, *CCH*₃), 1.26 (s, 3H, *CCH*₃), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H, *CH*₃*CH*), 1.02 (s, 9H, *C(CH*₃)₃).

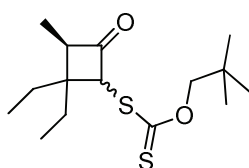
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) **Dia 1:**
213.3 (*C=S*), 203.7 (*C=O*), 84.3 (*OCH*₂), 68.6 (*CHS*), 61.1 (*CHCH*₃), 36.1 (*C(CH*₃)₂), 31.2 (*C(CH*₃)₃), 28.6 (*C(CH*₃)₂), 26.5 (*C(CH*₃)₃), 19.5 (*C(CH*₃)₂), 7.8 (*CHCH*₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1782 (*C=O*), 1227, 1065 (*C=S*, *C-O*).

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₃H₂₂O₂S₂ 274.1061, found: 274.1075.

Dithiocarbonic acid (2,2-diethyl-3-methyl-4-oxo-cyclobutyl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

IV-8d



C₁₅H₂₆O₂S₂
M = 302.50 g.mol⁻¹
Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using cyclobutanone **IV-7d** (174 mg, 1 mmol).

Purification: None

Yield: 94 % (dia1/2: 5/2)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) **Dia 1:**
5.22 (d, J=2.3 Hz, 1H, *CHS*), 4.27 (s, 2H, *OCH*₂), 3.17 (dq, J=2.3 Hz, J=7.3 Hz, 1H, *CH*₃*CH*), 1.8-1.9 (m, 3H, *CH*₂*CH*₃), 1.50 (m, 1H, *CH*₂*CH*₃), 1.13 (d, J=7.3 Hz, 3H, *CH*₃*CH*), 1.01 (s, 9H, *C(CH*₃)₃), 0.9 – 1.0 (t, 2 x *CH*₂*CH*₃).

Dia 2:
5.19 (d, J=2.1 Hz, 1H, *CHS*), 4.26 (s, 2H, *OCH*₂), 3.00 (dq, J=2.0 Hz, J=7.5 Hz, 1H, *CH*₃*CH*), 1.8-1.9 (m, 3H, *CH*₂*CH*₃), 1.50 (m, 1H, *CH*₂*CH*₃), 1.22 (d, J=7.6 Hz, 3H, *CH*₃*CH*), 1.02 (s, 9H, *C(CH*₃)₃), 0.9 – 1.0 (t, 2 x *CH*₂*CH*₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) **Dia 1:**
(CDCl_3 , 100.6 MHz) 213.4 ($\text{C}=\text{S}$), 204.5 ($\text{C}=\text{O}$), 84.3 (OCH_2), 67.5 (CHS), 60.0 (CHCH_3), 42.7 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 32.0 (CH_2CH_3), 31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.4 (CH_2CH_3), 9.4 (CH_3), 9.2 (CH_3), 9.1 (CH_3).

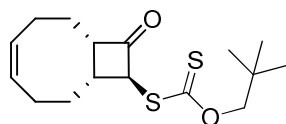
Dia 2:
212.9 ($\text{C}=\text{S}$), 207.7 ($\text{C}=\text{O}$), 84.4 (OCH_2), 67.3 (CHS), 60.2 (CHCH_3), 42.7 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 31.9 (CH_2CH_3), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.7 (CH_2CH_3), 10.1 (CH_3), 8.8 (CH_3), 8.5 (CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1783 ($\text{C}=\text{O}$), 1227, 1064 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}_2$ 302.1374, found: 302.1361.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester ((Z)- 10-oxo-bicyclo[6.2.0]dec-4-en-9-yl) ester

IV-8e



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$
 $M = 312.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using (Z)-10-chlorobicyclo[6.2.0]dec-4-en-9-one **IV-7e** (184 mg, 1 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97/3).

Yield: 65 %

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.62 – 5.69 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.85 (dd, $J=1.7 \text{ Hz}$, $J=8.9 \text{ Hz}$, 1H, CHS), 4.25 (d, $J=10.5 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 4.21 (d, $J=10.5 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 2.3 (m, 1H, CHCHS); 2.2 (m, 4H, CH_2-CH_2), 2.10 (m, 1H, CH_2-CH_2), 1.89 (m, 1H, CH_2-CH_2), 1.55 (m, 2H, CH_2-CH_2), 0.99 (s, 9H, (CH_3)₃).

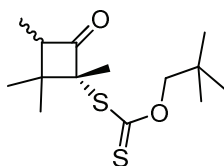
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 212.4 ($\text{C}=\text{S}$), 203.2 ($\text{C}=\text{O}$), 130.2, 129.8 ($\text{CH}=\text{CH}$), x 84.0 (OCH_2), 62.0, 61.9 (CHCOCHS), 39.5 (CHCHS), 32.8 (CH_2-CH_2), 31.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.4 (CH_2-CH_2), 24.9 (CH_2-CH_2), 23.5 (CH_2-CH_2).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1783 ($\text{C}=\text{O}$), 1228, 1065 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2$ 312.1218, found: 312.1215.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (1,2,2,3-tetramethyl-4-oxo-cyclobutyl) ester

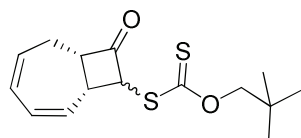
IV-8f



$C_{14}H_{24}O_2S_2$
 $M = 288.47 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using 2-chloro-2,3,3,4-tetramethylcyclobutanone IV-7f (160 mg, 1 mmol).
Purification:	None
Yield:	65 % (dia1/2: 3/2)
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	<p><u>Dia 1:</u> 4.29 (m, 2H, OCH_2), 3.80 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, CH_3CH), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.09 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.98 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 0.95 (s, 3H, CH_3).</p> <p><u>Dia 2:</u> 4.29 (m, 2H, OCH_2), 3.28 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, CH_3CH), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.17 (s, 9H), 1.05 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 1.03 (s, 3H, CH_3).</p>
RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz)	<p><u>Dia 1:</u> 211.6 ($C=S$), 203.0 ($C=O$), 84.7 (OCH_2), 73.5 ($C(CH_3)S$), 60.7 ($CHCH_3$), 37.6 ($C(CH_3)_2$), 31.7 ($C(CH_3)_3$), 26.6 ($C(CH_3)_3$), 16.7 (CH_3), 20.2 (CH_3), 22.7 (CH_3), 7.3 (CH_3).</p> <p><u>Dia 2:</u> 212.2 ($C=S$), 207.0 ($C=O$), 83.3 (OCH_2), 72.7 ($C(CH_3)S$), 59.8 ($CHCH_3$), 38.8 ($C(CH_3)_2$), 31.9 ($C(CH_3)_3$), 26.7 ($C(CH_3)_3$), 19.8 (CH_3), 21.4 (CH_3), 24.8 (CH_3), 7.3/7.9 (CH_3).</p>
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1775 ($C=O$), 1229, 1058 ($C=S$, $C-O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{14}H_{24}O_2S_2$ 288.1218, found: 288.1212.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (9-oxo-bicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-8-yl) ester **IV-8h**



$C_{15}H_{20}O_2S_2$
 $M = 296.45 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using (2Z,4Z)-9-chlorobicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one **IV-7h** (168 mg, 1 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97.5/2.5).

Yield: 54 %

RMN 1H (δ , ppm) **Dia 1:**
 (CDCl₃, 400 MHz) 6.27 (dd, $J=4.3 \text{ Hz}$, $J=11.1 \text{ Hz}$, 1H, $CH=C$), 5.9 – 6.2 (m, 3H, $C=CH$), 5.01 (dd, $J=2.7 \text{ Hz}$, $J=9.4 \text{ Hz}$, 1H, CHS), 4.24 (m, 2H, OCH_2), 3.85 (ddt, $J=2.7 \text{ Hz}$, $J=4.8 \text{ Hz}$, $J=9.8 \text{ Hz}$, 1H, $COCHCH_2$), 3.32 (dt, $J=4.4 \text{ Hz}$, $J=9.5 \text{ Hz}$, 1H, $CHCHS$), 2.45 (m, 2H, CH_2), 1.00 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

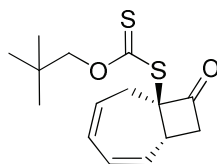
Dia 2:
 6.21 (dd, $J=4.6 \text{ Hz}$, $J=11.5 \text{ Hz}$, 1H, $CH=C$), 5.9 – 6.2 (m, 3H, $C=CH$), 5.48 (dd, $J=3.3 \text{ Hz}$, $J=10.4 \text{ Hz}$, 1H, CHS), 4.24 (m, 2H, OCH_2), 4.08 (m, 1H, $COCHCH_2$), 3.76 (dt, $J=2.5 \text{ Hz}$, $J=10.5 \text{ Hz}$, 1H, $CHCHS$), 2.45 (m, 2H, CH_2), 1.01 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) **Dia 1:**
 (CDCl₃, 100.6 MHz) 211.3 ($C=S$), 204.8 ($C=O$), 133.4, 131.2, 129.3, 127.3 (4 x $CH=CH$), 84.1 (OCH_2), 69.6 ($COCS$), 66.2 ($COCHCH_2$), 37.6 ($CHCHS$), 31.81 ($C(CH_3)_3$), 27.0 (CH_2), 26.45 ($C(CH_3)_3$).

Dia 2:
 212.5 ($C=S$), 205.3 ($C=O$), 131.5, 130.8, 129.3, 128.9 (4 x $CH=CH$), 84.2 (OCH_2), 71.3 ($COCS$), 64.9 ($COCHCH_2$), 34.7 ($CHCHS$), 31.76 ($C(CH_3)_3$), 26.42 ($C(CH_3)_3$), 25.9 (CH_2).

IR ν (cm^{-1}) (CCl₄) 1791 ($C=O$), 1230, 1063 ($C=S$, $C-O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{15}H_{20}OS_2$ 296.0905, found: 296.0900.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (9-oxo-bicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-1-yl) ester**IV-8h'**

$C_{15}H_{20}O_2S_2$
 $M = 296.45 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using (2Z,4Z)-9-chlorobicyclo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-one **IV-7h** (168 mg, 1 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97.5/2.5).

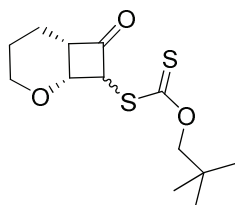
Yield: 26 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.24 (m, 1H, $CH=C$), 5.9 – 6.2 (m, 3H, $C=CH$), 4.21 (m, 2H, OCH_2), 3.85(m, 1H, $CHCH_2CO$), 3.54 (dd, $J=10.4 \text{ Hz}$, $J=17.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CO), 3.14 (dd, $J=8.6 \text{ Hz}$, $J=17.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CO), 2.64 (dd, $J=6.1 \text{ Hz}$, $J=13.6 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2CH=C$), 2.50 (dd, $J=7.2 \text{ Hz}$, $J=13.6 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2CH=C$), 0.99 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 212.5 ($C=S$), 204.8 ($C=O$), 135.5, 131.1, 129.1, 126.4 (4 x $CH=CH$), 83.7 (OCH_2), 53.8 ($COCH_2$), 34.9 ($CHCS$), 32.0 ($CH_2C=C$), 26.7 ($C(CH_3)_3$).

IR v (cm^{-1}) (CCl₄) 1790 ($C=O$), 1228, 1058 ($C=S$, $C-O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{15}H_{20}OS_2$ 296.0905, found: 296.0900.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (7-oxo-2-oxa-bicyclo[4.2.0]oct-8-yl) ester**IV-8i**

$C_{13}H_{20}O_3S_2$
 $M = 288.43 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

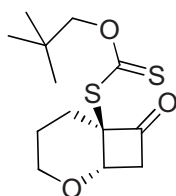
Reaction: Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using chlorocyclobutanone **IV-7i** (161 mg, 1 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).

Yield:	61 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	5.48 (dd, $J=3.2$ Hz, $J=5.1$ Hz, 1H, CHS), 4.61 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, OCH), 4.22 (s, 2H, C(S)OCH_2), 3.87 (m, 1H, CH_2OCH), 3.39 (m, 1H, CHCO), 3.31 (m, 1H, CH_2OCH), 2.15, 1.6 – 1.7, 1.5 – 1.6 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 0.98 (s, 9H, $\text{C(CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	213.4 (C=S), 201.6 (C=O), 84.3 (C(S)OCH_2), 65.9 (CHO), 65.1 (CH_2OCH)/(CHS), 55.1 (CHS), 31.7 ($\text{C(CH}_3)_3$), 26.4 ($\text{C(CH}_3)_3$), 21.6, 18.6 (CH_2CH_2).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1790 (C=O), 1234, 1066 (C=S , C-O).
HRMS (EI^+)	calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}_2$ 288.0854, found: 288.0844.

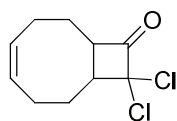
Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (7-oxo-2-oxa-bicyclo[4.2.0]oct-6-yl) ester

IV-8i'



$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$
 $M = 288.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-E, the reaction was carried out using chlorocyclobutanone IV-7i (161 mg, 1 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).
Yield:	14 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	4.67 (dd, $J=3.3$ Hz, $J=6.7$ Hz, 1H, OCH), 4.30 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, SC(S)OCH_2), 4.26 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, SC(S)OCH_2), 3.88 (m, 1H, CH_2OCH), 3.66 (m, 1H, CH_2OCH), 3.63 (dd, $J=6.7$ Hz, $J=17.7$ Hz, 1H, CH_2CO), 3.14 (dd, $J=3.3$ Hz, $J=17.6$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.38 (ddd, $J=5.6$ Hz, $J=8.3$ Hz, $J=14.3$ Hz, 1H, C_qCH_2), 2.07 (td, $J=6.2$ Hz, $J=14.6$ Hz, 1H, C_qCH_2), 1.5 – 1.8 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.04 (s, 9H, $\text{C(CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	210.3 (C=S), 200.2 (C=O), 84.0 (C(S)OCH_2), 67.7 (CHO), 62.8 (CH_2OCH), 55.2 (C_qS), 51.5 (CH_2CO), 31.9 ($\text{C(CH}_3)_3$), 26.6 ($\text{C(CH}_3)_3$), 24.5, 20.1 (CH_2CH_2).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1790 (C=O), 1234, 1066 (C=S , C-O).
HRMS (EI^+)	calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{S}_2$ 288.0854, found: 288.0844.

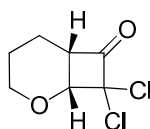
(Z)-10,10-Dichloro-bicyclo[6.2.0]dec-4-en-9-one**IV-9**

$C_{10}H_{12}Cl_2O$
 $M = 219.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **1,5-cyclooctadiene** (4.9 mL, 40 mmol) as the olefin.

Yield: 97 %

Product described in the literature.

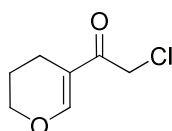
8,8-Dichloro-2-oxa-bicyclo[4.2.0]octan-7-one**IV-10**

$C_7H_8Cl_2O_2$
 $M = 195.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reaction: Following general procedure 4-A, the reaction was carried out using **3,4-dihydro-2H-pyran** (3.7 mL, 40 mmol) as the olefin.

Yield: 100 %

Product described in the literature.

2-Chloro-1-(5,6-dihydro-4H-pyran-3-yl)-ethanone**IV-11**

$C_7H_9ClO_2$
 $M = 160.60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow liquid

Reaction: Following general procedure 4-C, the reaction was carried out using 8,8-dichloro-2-oxabicyclo[4.2.0]octan-7-one **IV-10** (1.56 g, 8 mmol).
 Reaction time: one hour.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).

Yield: 16 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.63 (s, 1H, OCH=C), 4.22 (s, 2H, CH₂Cl), 4.08 (t, J=5.3 Hz, 2H, OCH₂), 2.25 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂C=C), 1.86 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

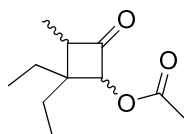
RMN ^{13}C (δ , ppm) 189.8 ($\text{C}=\text{O}$), 158.2 ($\text{CH}=\text{C}$), 114.3 ($\text{C}=\text{CH}$), 67.2 (OCH_2), 43.7 (CDCl_3 , 100.6 MHz) (CH_2Cl), 20.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 18.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1796 ($\text{C}=\text{O}$), 1657, 1616 ($\text{C}=\text{C}$).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl}$ 160.0291, found: 160.0297.

Acetic acid 2,2-diethyl-3-methyl-4-oxo-cyclobutyl ester

IV-12



$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$
 $M = 198.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless liquid

Reaction: To a stirred solution of 2-chloro-3,3-diethyl-4-methyl-cyclobutanone **IV-7d** (87mg, 0.5 mmol) in **DMF** (0.5 ml) was added at room temperature **sodium acetate trihydrate** (102 mg, 0.75 mmol), and **DABCO** (12 mg, 0.1 mmol). The mixture was then stirred at room temperature under nitrogen for one hour.

Brine and diethyl ether were then added, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The organic layer was then washed with water and saturated ammonium chloride, dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was removed *in vacuo*. Compound **IV-12** was then obtained pure, as a mixture of diastereoisomers.

Purification: None

Yield: 91 % (dia1/2): (84/16)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) **Dia 1:**
 5.58 (d, $J=2.5 \text{ Hz}$, 1H, CHO), 2.89 (dq, $J=2.6 \text{ Hz}$, $J=7.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.12 (s, 3H, CH_3CO), 1.99 (qd, $J=7.4 \text{ Hz}$, $J=14.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CH_3), 1.77 (qd, $J=7.6 \text{ Hz}$, $J=14.9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CH_3), 1.42 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.10 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 0.91 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3).

Dia 2:
 5.66 (d, $J=2.8 \text{ Hz}$, 1H, CHO), 2.80 (dq, $J=2.5 \text{ Hz}$, $J=7.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.12 (s, 3H, CH_3CO), 1.99 (qd, $J=7.4 \text{ Hz}$, $J=14.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CH_3), 1.77 (qd, $J=7.6 \text{ Hz}$, $J=14.9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CH_3), 1.42 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.19 (d, $J=7.9 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 – 0.94 (2 x t, 2 x 3H, 2 x CH_2CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz) **Dia 1:**
 204.3 ($\text{C}=\text{O}$), 169.5 ($\text{OC}=\text{O}$), 83.7 (CHO), 54.9 (CHCO), 40.9 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 30.5 (CH_2CH_3), 23.3 (CH_2CH_3), 20.42 (CH_3CO), 19.7 (CH_2CH_3), 9.1 (CH_3CH), 8.61 (CH_2CH_3), 8.2 (CH_2CH_3).

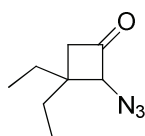
Dia 2:
 207.7 ($\text{C}=\text{O}$), 169.3 ($\text{OC}=\text{O}$), 84.2 (CHO), 56.5 (CHCO), 42.5 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 23.7 (CH_2CH_3), 23.3 (CH_2CH_3), 20.40 (CH_3CO), 10.5 (CH_3CH), 8.63 (CH_2CH_3), 7.7 (CH_2CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1788 ($\text{C}=\text{O}$), 1750 ($\text{OC}=\text{O}$).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 198.1256, found: 198.1262.

2-Azido-3,3-diethyl-cyclobutanone

IV-13



$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$
 $M = 167.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow liquid

Reaction: To a stirred solution of 2-chloro-3,3-diethyl-cyclobutanone **IV-7b** (81 mg, 0.5 mmol) in **DMF** (0.5 ml) was added at room temperature **sodium azide** (98 mg, 1.5 mmol), and **DABCO** (12 mg, 0.1 mmol). The mixture was then stirred at room temperature under nitrogen for two hours.

Brine and diethyl ether were then added, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The organic layer was then washed with water and saturated ammonium chloride, and dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was then removed *in vacuo*, giving crude compound **IV-15**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).

Yield: 75 % (NMR yield)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) 4.31 (s, 1H, CHN_3), 2.64 (s, 2H, CH_2CO), 1.87 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.74 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.63 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.34 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.98 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 0.93 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, CH_2CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz) 201.4 ($\text{C}=\text{O}$), 76.3 (CHN_3), 51.7 (CH_2CO), 40.8 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 30.3 (CH_2CH_3), 23.2 (CH_2CH_3), 9.4 (CH_2CH_3), 8.1 (CH_2CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 2109 (N_3), 1792 ($\text{C}=\text{O}$).

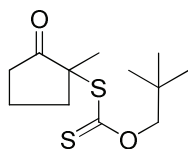
HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ 167.1059, found: 167.1055.
 calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$ 139.0997, found: 139.0994.

**Synthesis of IV-16 and IV-16' by substitution of
2-chloro-2-methylcyclopentanone (IV-14) with xanthate salt**

To a stirred solution of **2-chloro-2-methylcyclopentanone** (132 mg, 1 mmol) in **DMF** (1 ml) was added at room temperature and under nitrogen **sodium *O*-neo-pentyl xanthate** (180 mg, 1.5 mmol), and **DBU** (30 μ L, 0.2 mmol). After 2 hours of stirring, the reaction was over. Brine and diethyl ether were then added, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was removed *in vacuo*. Purification on silica gel gave the pure two regioisomers **IV-16** and **IV-16'** (overall yield of 54%).

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (1-methyl-2-oxo-cyclopentyl) ester

IV-16

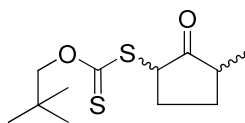


$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$
 $M = 260.42 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (96/4).
Yield:	27 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.24 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.21 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, OCH_2), 2.74 (dt, $J=7.8$ Hz, $J=13.0$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.59 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.36 (ddd, $J=4.2$ Hz, $J=8.7$ Hz, $J=18.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.13 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CS}(\text{CH}_3)$), 2.04 (m, 1H, CH_2CO), 1.94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CS}(\text{CH}_3)$), 1.45 (s, 3H, CH_3CS), 1.01 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	213.7, 211.7 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$), 83.4 (OCH_2), 59.6 ($\text{CS}(\text{CH}_3)$), 36.2/36.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (CH_3CS), 18.4 (CH_2CS).
IR ν (cm^{-1}) (CCl ₄)	1746 ($\text{C}=\text{O}$), 1225, 1058 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$ 260.0905, found: 260.0908.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (3-methyl-2-oxo-cyclopentyl) ester

IV-16'



$C_{12}H_{20}O_2S_2$
 $M = 260.42 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (96/4).

Yield: 27 % (**Dia 1 major/Dia 2 minor**)

RMN 1H (δ , ppm)
 (CDCl₃, 400 MHz)

Dia 1:

4.25 (s, 2H, OCH₂), 4.20 (dd, J=8.4 Hz, J=11.9 Hz, 1H, CHS), 2.61 (m, 1H, CH₂CHS), 2.38 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)), 2.30 (m, 1H, CH(CH₃)), 1.90 (ddd, J= 6.2 Hz, J=12.3 Hz, J=24.7 Hz, 1H, CH₂CHS), 1.55 (dq, J=6.2 Hz, J=11.8 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)), 1.17 (d, J=6.8 Hz, 1H, CH₃CH), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Dia 2:

4.42 (m, 1H, CHS), 4.25 (s, 2H, OCH₂), 2.52 (m, 1H, CH₂CHS), 2.35 (m, 1H, CH(CH₃)), 2.24 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)), 2.05 (dt, J=6.6 Hz, J=13.3Hz, 1H, CH₂CHS), 1.69 (qd, J=7.4 Hz, J=13.1 Hz, 1H, CH₂CH(CH₃)), 1.13 (d, J=7.2 Hz, 1H, CH₃CH), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm)
 (CDCl₃, 100.6 MHz)

Dia 1:

214.2, 213.1 (C=O, C=S), 83.94 (OCH₂), 54.3 (CHS), 43.4 (CH(CH₃)), 31.8 (C(CH₃)₃), 29.7 (CH₂CH₂), 28.49 (CH₂CH₂), 26.5 (C(CH₃)₃), 15.3 (CH₃CH).

Dia 2:

214.7, 212.6 (C=O, C=S), 83.91 (OCH₂), 53.7 (CHS), 42.3 (CH(CH₃)), 31.7 (C(CH₃)₃), 28.9 (CH₂CH₂), 28.47 (CH₂CH₂), 26.5 (C(CH₃)₃), 14.5 (CH₃CH).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1749 (C=O), 1227, 1066 (C=S, C-O).

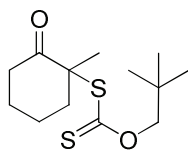
HRMS (EI+) calcd for C₁₂H₂₀O₂S₂ 260.0905, found: 260.0904.

**Synthesis of IV-17 and IV-17' by substitution of
2-chloro-2-methylcyclohexanone (IV-15) with xanthate salt**

To a stirred solution of **2-chloro-2-methylcyclohexanone** (147 mg, 1 mmol) in **DMF** (1 ml) was added at room temperature and under nitrogen **sodium *O*-neo-pentyl xanthate** (360 mg, 3 mmol), and **DABCO** (72 mg, 0.6 mmol). After 2 hours of stirring, the reaction was over. Brine and diethyl ether were then added, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent was removed *in vacuo*. Purification on silica gel gave the pure two regioisomers **IV-17** and **IV-17'** (overall yield of 84%).

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (1-methyl-2-oxo-cyclohexyl) ester

IV-17

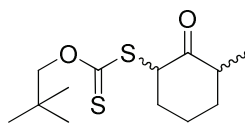


$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_2$
 $M = 274.44 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97/3).
Yield:	36 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.25 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.21 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, OCH_2), 3.12 (dt, $J=5.7$ Hz, $J=12.7$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.30 (td, $J=3.7$ Hz, $J=12.3$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.19 (ddd, $J=3.7$ Hz, $J=6.3$ Hz, $J=14.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CS}$), 2.13 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.01 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CS}(\text{CH}_3)$), 1.80 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CS}$), 1.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.65 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CS}(\text{CH}_3)$), 1.60 (s, 3H, CH_3CS), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	211.4, 207.8 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$), 84.4 (OCH_2), 61.9 (CHS), 41.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CS}$), 38.0 (CH_2CO), 31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.2 (CH_3CS), 21.6 (CH_2CS).
IR ν (cm^{-1}) (CCl ₄)	1716 ($\text{C}=\text{O}$), 1227, 1056 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_2$ 274.1061, found: 274.1066.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester (3-methyl-2-oxo-cyclohexyl) ester

IV-17'



$C_{13}H_{22}O_2S_2$
 $M = 274.44 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97/3).

Yield: 48 %

RMN 1H (δ , ppm)
 (CDCl₃, 400 MHz)

Dia 1:

4.56 (ddd, $J=1.1 \text{ Hz}$, $J=5.6 \text{ Hz}$, $J=13.2 \text{ Hz}$, 1H, CHS), 4.20 (s, 2H, OCH_2), 2.62 (m, 1H, $CH(CH_3)$), 2.55 (m, 1H, CH_2CHS), 2.16 (m, 1H, $CH_2CH(CH_3)$), 1.80 – 1.98 (m, 2H, CH_2CH_2CHS), 1.74 (ddd, $J=4.5 \text{ Hz}$, $J=12.8 \text{ Hz}$, $J=25.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CHS), 1.43 (ddd, $J=4.6 \text{ Hz}$, $J=12.9 \text{ Hz}$, $J=25.8 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2CH(CH_3)$), 1.07 (d, $J=6.5 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH), 0.98 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

Dia 2:

4.53 (t, $J=5.2 \text{ Hz}$, 1H, CHS), 4.22 (s, 2H, OCH_2), 2.62 (m, 1H, $CH(CH_3)$), 2.55 (m, 1H, CH_2CHS), 2.16 (m, 1H, $CH_2CH(CH_3)$), 1.80 – 1.98 (m, 2H, CH_2CH_2CHS), 1.74 (ddd, $J=4.5 \text{ Hz}$, $J=12.8 \text{ Hz}$, $J=25.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2CHS), 1.43 (ddd, $J=4.6 \text{ Hz}$, $J=12.9 \text{ Hz}$, $J=25.8 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2CH(CH_3)$), 1.10 (d, $J=6.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH), 1.02 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C (δ , ppm)
 (CDCl₃, 100.6 MHz)

Dia 1:

213.6, 206.3 ($C=O$, $C=S$), 83.3 (OCH_2), 60.0 (CHS), 46.0 ($CH(CH_3)$), 36.6 ($CH_2CH(CH_3)$), 35.2 (CH_2CHS), 31.7 ($C(CH_3)_3$), 26.5 ($C(CH_3)_3$), 25.7 (CH_2CH_2CHS), 14.6 (CH_3CH).

Dia 2:

211.2, 208.2 ($C=O$, $C=S$), 83.7 (OCH_2), 55.7 (CHS), 42.8 ($CH(CH_3)$), 35.4 ($CH_2CH(CH_3)$), 33.7 (CH_2CHS), 31.8 ($C(CH_3)_3$), 21.4 (CH_2CH_2CHS), 15.1 (CH_3CH).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1720 ($C=O$), 1221, 1068 ($C=S$, $C-O$).

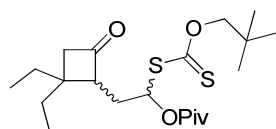
HRMS (EI+) calcd for $C_{13}H_{22}O_2S_2$ 274.1061, found: 274.1061.

**GENERAL PROCEDURE 4-F: INTERMOLECULAR RADICAL ADDITION OF
XANTHATE**

A solution of **xanthate** (n mmol) and **olefin** (1-5n mmol), in **ethyl acetate** (n ml), was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **Dilauroyl peroxide** was then added by portion of 5% every 90 minutes, until the reaction was complete. The solvent was removed *in vacuo*, giving crude adduct product.

2,2-Dimethyl-propionic acid 2-(2,2-diethyl-4-oxo-cyclobutyl)-1-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-ethyl ester

IV-18



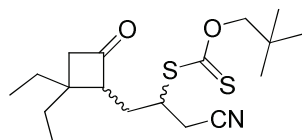
$C_{21}H_{36}O_4S_2$
 $M = 416.64 \text{ g.mol}^{-1}$
 Viscous yellow oil

- Reaction:** Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **IV-8b** (687 mg, 2.4 mmol), **vinyl pivalate** (465 μ L, 3.1 mmol, 1.3 eq), and a total of 20 mol% of **DLP**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97.5/2.5).
- Yield:** 42 % (mixture of diastereoisomers 1:1)
- RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)** [6.61 (t, J=6.4 Hz, 1H, *SCHO*, **1 dia**), 6.59 (t, J=6.4 Hz, 1H, *SCHO*, **1 dia**), 4.25 (m, 2H, *OCH*₂, **2 dias**), 3.03 – 3.12 (m, 1H, *CHCO*, **2 dias**), 2.71 (m, 1H, *CH*₂*CO*, **2 dias**), 2.57 (dd, J=1.6 Hz, J=16.8 Hz, 1H, *CH*₂*CO*, **2 dias**), [2.27 (td, J=7.6 Hz, J=15.1 Hz, 1H, *CH*₂*CHS*, **1 dia**), 2.20 (td, J=7.3 Hz, J=14.6 Hz, 1H, *CH*₂*CHS*, **1 dia**), 2.08 (m, 1H, *CH*₂*CHS*, **2 dias**), 1.52 – 1.84 (m, 3H, *C(CH*₂*CH*₃)₂, **2 dias**), 1.22 – 1.34 (m, 1H, *C(CH*₂*CH*₃)₂, **2 dias**), [1.18 (s, 9H, *OCOC(CH*₃)₃, **1 dia**), 1.17 (s, 9H, *OCOC(CH*₃)₃, **1 dia**), 1.00 (s, 9H, *OCH*₂*C(CH*₃)₃, **2 dias**), 0.85 – 0.94 (m, 6H, 2 x *CH*₂*CH*₃, **2 dias**).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz)** 210.6/210.1 (*C=O*), 207.33/207.26 (*C=S*), 176.8/176.6 (*OC=O*), 83.5/83.4 (*OCH*₂), 80.0/79.8 (*CHS*), 62.0/61.7 (*CHCO*), 53.9/53.8 (*CH*₂*CO*), 38.8/38.8 (*OCOC(CH*₃)₃), 36.9/36.7 (*C(CH*₂*CH*₃)₂), 31.75/31.73 (*CH*₂–*C(CH*₃)₃), 30.9/30.8 (*CH*₂*CH*₃), 29.7/28.9 (*CH*₂*CHS*), 26.9/26.9/26.44/26.43 (*CH*₂–*C(CH*₃)₃ / *OCOC(CH*₃)₃), 24.5/24.3 (*CH*₂*CH*₃), 9.3/9.2/8.49/8.47 (2 x *CH*₂*CH*₃).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1779 (C=O), 1739 (OC=O), 1227, 1064 (C=S, C-O), 1273, 1132 (OC-O).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}_2$ 416.2055, found: 416.2065.

Dithiocarbonic acid [2-cyano-1-(2,2-diethyl-4-oxo-cyclobutylmethyl)-ethyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester IV-19



$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_2$
 $M = 355.56 \text{ g.mol}^{-1}$
 Viscous yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **IV-8b** (230 mg, 0.80 mmol), **allyl cyanide** (194 μL , 2.4 mmol, 3 eq), and a total of 25 mol% of **DLP**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (96/4).

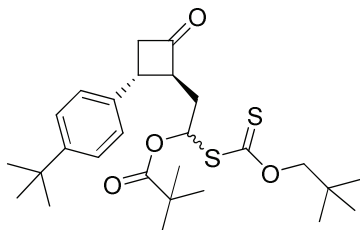
Yield: 48 % (mixture of diastereoisomers 1:1)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.26-4.34 (m, 2H, OCH_2), 4.02-4.09 / 4.15-4.21 (m, 1H, CHS), 3.15-3.24 (m, 1H, CHCO), 2.95-3.13 (m, 2H, CH_2CN), 2.70-2.81(m, 1H, CH_2CO), 2.65-2.70(m, 1H, CH_2CO), 2.09 (m, 1H, CH_2CHS), 1.89 (m, 1H, CH_2CHS), 1.65 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.38 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.06-1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.92-0.99 (m, 6H, 2 x CH_2CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 211.9 (C=O), 208.2/208.5 (C=S), 116.90/116.94 (CN), 83.8 (OCH_2), 62.3/63.4 (CHCO), 54.2/54.5 (CH_2CO), 44.9/45.2 (CHS), 36.7/37.1 ($\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 31.7/31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.0/31.2 (CH_2), 26.9/28.3 (CH_2), 26.49/26.52 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.5/24.1/24.3/24.6 (2 x CH_2), 9.26/9.34 (CH_2CH_3), 8.49/8.53 (CH_2CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 2250 (CN), 1776 (C=O), 1227, 1066 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}_2$ 355.1640, found: 355.1624.

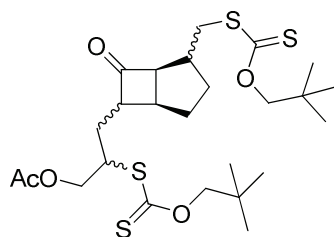
2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[2-(4-*tert*-butyl-phenyl)-4-oxo-cyclobutyl]-1-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanylmethyl)-ethyl ester **IV-20**


$C_{27}H_{40}O_4S_2$
 $M = 492.73 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate IV-8a (300 mg, 0.80 mmol), vinyl pivalate (216 μL , 1.44 mmol, 1.8 eq), and a total of 20 mol% of DLP .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97.5/2.5).
Yield:	53 % (over two steps from IV-7a) (mixture of diastereoisomers 1:1)
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	[7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , 1 dia), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , 1 dia), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , 2 dias), 6.61 (m, 1H, OCHS , 2 dias), [(4.26 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2 , 1 dia), 4.23 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2 , 1 dia)), (4.22 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2 , 1 dia), 4.12 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, OCH_2 , 1 dia))], 3.52 – 3.62 (m, 1H, CH-CH-CH_2 , 2 dias), 3.30 – 3.48 (m, 2H, CH-CH-CH_2 , 2 dias), 3.18 – 3.30 (m, 1H, CH-CH-CH_2 , 2 dias), [2.55 (ddd, $J=6.1$ Hz, $J=8.1$ Hz, $J=14.4$ Hz, 1H, CH_2CHS , 1 dia), 2.45 (ddd, $J=5.9$ Hz, $J=7.6$ Hz, $J=13.6$ Hz, 1H, CH_2CHS , 1 dia), 2.26 – 2.36 (m, 1H, CH_2CHS , 2 dias), [1.32 (s, 9H, $\text{Ph-C(CH}_3)_3$, 1 dia), 1.14 (s, 9H, $\text{Ph-C(CH}_3)_3$, 1 dia), [1.01(s, 9H, $\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)_3$, 1 dia), 0.97(s, 9H, $\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)_3$, 1 dia)].
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	210.5/209.7 (C=S), 206.9/206.4 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 176.9/176.0 (OC=O) 149.8/149.7 ($\text{C}_{q ar}$), 139.2/139.0 ($\text{C}_{q ar}$), 126.2/126.2 (2 x CH_{ar}), 125.7/125.6 (2 x CH_{ar}), 83.4/83.3 (OCH_2), 78.9/78.7 (CHS), 64.4/63.1 (CHCO), 52.9/52.5 (CH_2CO), 38.8/38.6 ($\text{OCOC(CH}_3)_3$), 35.62/35.60 (CHPh), 34.4/34.3 ($\text{Ph-C(CH}_3)_3$), 34.0/33.3 (CHCH_2CH), 31.72/31.69 ($\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)_3$), 31.3/31.3 ($\text{Ph-C(CH}_3)_3$), 26.8/26.7/26.5/26.4 ($\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)_3$, $\text{OCOC(CH}_3)_3$).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1786 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 1736 (OC=O), 1273, 1133 (O-CO), 1230, 1065 (C=S , C-O).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$ 329.2117, found: 329.2130.

Acetic acid 2-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-3-[2-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanylmethyl)-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]-propyl ester

IV-21



$C_{25}H_{40}O_5S_4$
 $M = 548.84 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

- Reaction:**
- A solution of dioxanthate **IV-2b'** (420 mg, 0.94 mmol) in **ethyl acetate** (2 ml) was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **DLP** (60 mg, 0.15 mmol) was added (by portion of 20 mg every 90 minutes). The reaction was then concentrated in vacuo.
 - The crude of the previous cyclization was then used in the next reaction, following general procedure 4-F, using **allyl acetate** (152 μL , 1.5 mmol), and a total of 15 mol% of **DLP**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
- Yield:** 34 % (over two steps)
- HRMS (EI+)** calcd for $C_{25}H_{40}O_5S_4$ 548.1759, found: 548.1746.

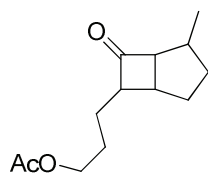
***GENERAL PROCEDURE 4-G: REDUCTION OF XANTHATE WITH
HYPOPHOSPHOROUS ACID***

A solution of **xanthate** (n mmol), **triethylamine** (5.5n mmol), and **hypophosphorous acid (50% in water)** (5n mmol) in **dioxane** (12.5n mL) was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **AIBN** (0.15n mmol) in **dioxane** (0.4n mL) was then added to the solution, and reflux was kept for an additional one hour under nitrogen.

The resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was then washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and the solvent was removed *in vacuo*, giving crude reduced product.

Acetic acid 3-(2-methyl-7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-propyl ester

IV-22



$C_{13}H_{20}O_3$
 $M = 224.30 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 4-G, the reaction was carried out using bicyclic compound IV-23 (170 mg, 0.34 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (75/25).
Yield:	63 %
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	4.04 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 3.35 (ddd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, $CHCO$), 2.57 (m, 1H, $CHCO$), 2.45 (m, 1H, $CHCHCO$), 2.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H, CH_3CO), 1.90 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.7 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH).
RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz)	215.1 ($C=O$), 171.1 ($C(O)O$), 66.2 ($CH(CHCO)_2$), 64.0 (OCH_2), 63.4 ($CH(CO)CH_2$), 38.7 ($CHCH_3$), 37.0 ($CHCOCHCH_3$), 33.5 / 33.0 ($CH_2CH_2CHCH_3$), 26.2 / 25.9 ($OCH_2CH_2CH_2$), 20.9 (CH_3CO), 15.8 (CH_3CH).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1767 ($C=O$), 1743 ($C(O)O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{13}H_{20}O_3$ 224.1413, found: 224.1413.

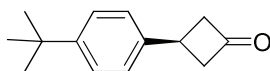
B. Chap.5 : Fonctionnalisation de cyclobutanes, agrandissement de cycle stéréosélectif

GENERAL PROCEDURE 5-A: REDUCTION OF DICHLOROCYCLOBUTANONE

To a stirred solution of α -dichlorocyclobutanone (n mmol) in **acetic acid** (2n mL) was added **zinc dust** (10n mmol). The reaction mixture was then heated under reflux for 4 hours. The zinc was removed by filtration on celite, and the filtrate was concentrated as much as possible *in vacuo*. To the resulting liquid obtained, in a cold water bath, was added **aqueous ammoniac** (33%). The aqueous layer was then extracted with ether, and the organic layer was washed with saturated $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$, water, and brine. After drying over anhydrous MgSO_4 , and filtration, the solvent was removed *in vacuo*, giving crude cyclobutanone.

3-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-cyclobutanone

V-1



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$
 $M = 202.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless crystals
 Mp: 82-83°C

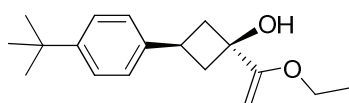
Reaction:	Following general procedure 5-A, the reaction was carried out using the corresponding dichlorocyclobutanone IV-1c (3.0 g, 11.1 mmol).
Purification:	Recrystallized from petroleum ether/diethyl ether.
Yield:	65 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 3.65 (m, 1H, CHPh), 3.45 – 3.53 (m, 2H, CH_2CO), 3.23 – 3.29 (m, 2H, CH_2CO), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	207.0 ($\text{C}=\text{O}$), 149.5 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 140.5 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 126.2 (2 x CH_{ar}), 125.5 (2 x CH_{ar}), 54.7 (2 x CH_2CO), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 (CHPh).
IR ν (cm^{-1}) (CCl ₄)	1791 ($\text{C}=\text{O}$).

GENERAL PROCEDURE 5-B: ADDITION OF THE ETHYL VINYL ETHER

To a stirred solution of **ethyl vinyl ether** (5n mmol) in freshly **distilled THF** (2n ml) under nitrogen and at -78°C , was added dropwise over 10 minutes **tert-butyl lithium** (~ 1.35 M in pentane, 2n mmol). After 15 more minutes, the acetone/dry ice bath was replaced by a water/ice bath, and stirring was kept for 15 minutes. The flask was cooled back to -78°C , and a solution of **cyclobutanone** (n mmol) in **distilled THF** (2n ml) was then added dropwise over 10 minutes. The mixture was then allowed to warm up to room temperature, and stirred for an additional 2 hours. Saturated ammonium chloride and diethyl ether were added to quench the reaction. The aqueous layer was then extracted with diethyl ether, and the combined organic layers were washed with brine, dried, and then concentrated under reduced pressure, yielding pure ethyl vinyl ether adduct.

3-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-1-(1-ethoxy-vinyl)-cyclobutanol

V-2



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$
 $M = 274.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using the corresponding cyclobutanone V-1 (1.48 g, 7.4 mmol).
Purification:	None
Yield:	Quantitative.
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.41 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 4.12 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 3.85 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.10 (m, 1H, CHPh), 2.79 (m, 2H, CH_2COH), 2.77 (s, 1H, OH), 2.33 (m, 2H, CH_2COH), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	160.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 148.9 ($\text{C}_{q ar}$), 141.9 ($\text{C}_{q ar}$), 126.4 (2 x CH_{ar}), 125.2 (2 x CH_{ar}), 79.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 71.4 (COH), 63.3 (OCH_2), 42.4 (2 x CH_2COH), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 (CHPh), 14.4 (CH_2CH_3).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	3591 (O-H).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 274.1933, found: 274.1931.

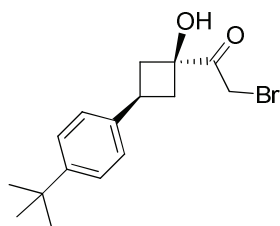
**GENERAL PROCEDURE 5-C: XANTHATE FORMATION FROM THE
ETHYL VINYL ETHER ADDUCT**

To a stirred solution of the **ethyl vinyl ether adduct** (n mmol) in a mixture of **acetonitrile/water (9:1)** (2n mL) under nitrogen in an ice water bath, was added a solution of **N-bromosuccinimide** (1.1n mmol) in **acetonitrile/water (9:1)** (2n mL). Stirring was kept for 20 more minutes, and the mixture was then partitioned between diethyl ether and water. The organic layer was then washed with brine, and dried over anhydrous MgSO_4 . Filtration and removal of the solvent under reduced pressure, gave the α -bromo ketone. IR and ^1H NMR analysis could be used to see the formation of the carbonyl group.

The previous crude **bromo ketone** (n mmol) was then stirred in **acetone** (1.5n mL) under nitrogen at 0°C , and **sodium O-neopentyl xanthate** or **potassium O-ethyl xanthate** (1.2n mmol) was then added. After one hour at 0°C , the mixture was partitioned between diethyl ether and water. Brine was added to the aqueous layer, and extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and the solvent were removed *in vacuo* to afford crude xanthate.

2-Bromo-1-[3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-cyclobutyl]-ethanone

V-3

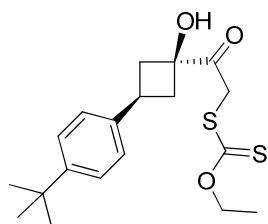


$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$
 $M = 325.24 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following the first part of general procedure 5-C, the reaction was carried out using crude compound V-2 (1.86 g, 6.8 mmol).
Purification:	None
Yield:	/ (used crude for the synthesis of V-4)
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.40 (s, 2H, C(O)CH_2), 3.37 (quint, $J=9.0$ Hz, PhCH), 3.20 – 3.30 (m, 1H, OH), 3.01 – 3.08 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 2.36 – 2.44 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 1.33 (s, 9H, $\text{C(CH}_3)_3$).

Dithiocarbonic acid {2-[3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-cyclobutyl]-2-oxo-ethyl} ester ethyl ester

V-4

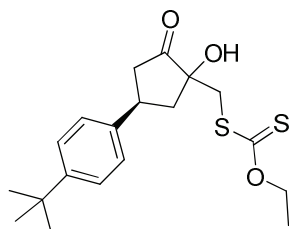


$C_{19}H_{26}O_3S_2$
 $M = 366.54 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-C, the reaction was carried out using crude compound V-2 (1.86 g, 6.8 mmol), and sodium <i>O</i>-neopentylxanthate , to give crude xanthate V-4 .
Purification:	None
Yield:	90 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.67 (q, J=7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.47 (s, 2H, C(O) CH₂), 3.35 – 3.45 (m, 1H, Ph CH), 3.36 (s, 1H, OH), 3.06 – 3.14 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 2.40 – 2.50 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃) ₃).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	219.2 (C=S), 204.8 (C=O), 149.4 (C _q ar), 141.3 (C _q ar), 126.4 (2 x CH_{ar}), 125.5 (2 x CH_{ar}), 76.4 (C _q OH), 71.0 (OCH ₂), 42.7 (2 x CH₂CHCH₂), 41.3 (SCH ₂), 34.5 (C(CH ₃) ₃), 31.5 (C(CH ₃) ₃), 29.8 (CH ₂ CHCH₂), 13.9 (OCH ₂ CH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3492 (O-H), 1714 (C=O), 1228, 1055 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₁₉ H ₂₆ O ₃ S ₂ 366.1324, found: 355.1331.

Dithiocarbonic acid [4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentylmethyl] ester ethyl ester

V-5



$C_{19}H_{26}O_3S_2$
 $M = 366.54 \text{ g.mol}^{-1}$
 Viscous yellow oil

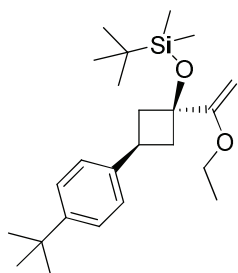
Reaction:	None (product V-4 was kept neat at room temperature for several months). V-8a can also be treated following general procedure 5-E for the deprotection of the alcohol and subsequent ring-enlargement, to give the same product V-5 .
Purification:	None
Yield:	/
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.68 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.71 (d, $J=14.5$ Hz, 1H, SCH_2), 3.63 (d, $J=14.5$ Hz, 1H, SCH_2), 3.53 – 3.63 (m, 1H, $PhCH$), 3.22 (s, 1H, OH), 3.0 Hz (ddd, $J=1.2$ Hz, $J=8.2$ Hz, $J=19.5$ Hz, 1H, CH_2-CHCH_2), 2.66 (ddd, $J=1.4$ Hz, $J=6.2$ Hz, $J=13.3$ Hz, 1H, CH_2-CHCH_2), 2.50 (dd, $J=11.2$ Hz, $J=19.6$ Hz, 1H, CH_2-CHCH_2), 2.13 (t, $J=12.9$ Hz, 1H, CH_2-CHCH_2), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.34 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	216.1 ($C=S$), 215.4 ($C=O$), 149.9 ($C_{q ar}$), 139.0 ($C_{q ar}$), 126.5 (2 x CH_{ar}), 125.7 (2 x CH_{ar}), 79.9 (C_{qOH}), 71.0 (OCH_2), 43.1, 42.9, 42.6 (2 x CH_2CHCH_2 , SCH_2), 35.7 (CH_2CHCH_2), 34.4 ($C(CH_3)_3$), 31.3 ($C(CH_3)_3$), 13.8 (OCH_2CH_3).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3533, 3480 (O-H), 1750 (C=O), 1223, 1049 (C=S, C-O).
HRMS	calcd for $C_{19}H_{26}O_3S_2$ 366.1324, found: 366.1323.

GENERAL PROCEDURE 5-D: PROTECTION OF THE TERTIARY ALCOHOL

A stirred solution of the cyclobutanol (n mmol) and **2,6-lutidine** (2.5n mmol) in **distilled dichloromethane** (n mL) under nitrogen was cooled in an ice water bath. ***t*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate** (1.3n mmol) was then added dropwise to the mixture at 0°C. Stirring was kept for 45 minutes, and once the reaction was over,

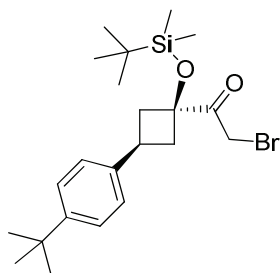
methanol (2 mL) was added. After 15 more minutes of stirring, water was added and diethyl ether was used to perform the extraction of the aqueous phase. The organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and the solvent were removed *in vacuo*, giving the clean protected alcool with residual 2,6-lutidine and *tert*-butyldimethylsilyl derivatives.

***tert*-Butyl-[3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-(1-ethoxy-vinyl)-cyclobutoxy]-dimethyl-silane** **V-6**



$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$
 $M = 388.66 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-D, the reaction was carried out using cyclobutanol V-2 (1.96 g, 7.2 mmol), giving crude compound V-6 .
Purification:	None
Yield:	/ (used crude in the synthesis of V-7)
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.35 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.19 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.39 (d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 4.10 (d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 3.79 (q, $J=7.0 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 3.01 (tt, $J=7.9 \text{ Hz}$, $J=10.1 \text{ Hz}$, 1H, CHPh), 2.83 (m, 2H, CH_2COSi), 2.27 (m, 2H, CH_2COSi), 1.38 (t, $J=7.0 \text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	164.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 148.8 ($\text{C}_{q ar}$), 142.1 ($\text{C}_{q ar}$), 126.4 (2 x CH_{ar}), 125.3 (2 x CH_{ar}), 80.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 72.9 (COSi), 63.0 (OCH_2), 44.0 (2 x CH_2COH), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.0 (CHPh), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -2.9 (2 x SiCH_3).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$ 388.2798, found: 388.2798.

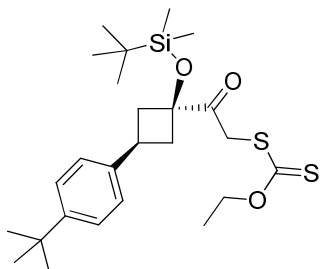
2-Bromo-1-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-ethanone**V-7**

$C_{22}H_{35}BrO_2Si$
 $M = 439.50 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following the first part of general procedure 5-C, the reaction was carried out using crude compound **V-6**.

Yield: / (used crude in the synthesis of **V-8a** and **V-8b**)

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.38 (s, 2H, C(O) CH_2), 3.19 (m, 1H, $CHPh$), 2.90 – 2.97 (m, 2H, CH_2COSi), 2.32 – 2.41 (m, 2H, CH_2COSi), 1.32 (s, 9H, C(CH_3)₃), 0.94 (s, 9H, SiC(CH_3)₃), 0.16 (s, 6H, Si(CH_3)₂).

Dithiocarbonic acid {2-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-2-oxo-ethyl} ester ethyl ester**V-8a**

$C_{25}H_{40}O_3S_2Si$
 $M = 480.80 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 5-C, the reaction was carried out using crude compound **V-6**, and **potassium *O*-ethyl xanthate**, to give crude xanthate **V-8a**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (96/4).

Yield: 82 % (from **V-2**)

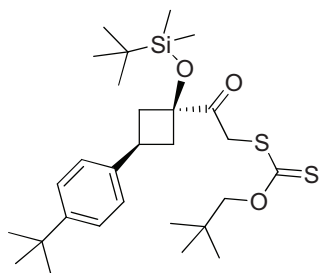
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.68 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, O CH_2), 4.46 (s, 2H, CO CH_2), 3.19 (m, 1H, $CH(CH_2)_2$), 3.00 (m, 2H, CH_2CH), 2.39 (m, 2H, CH_2CH), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, O CH_2CH_3), 1.34 (s, 9H, PhC(CH_3)₃), 0.99 (s, 9H, SiC(CH_3)₃), 0.22 (s, 6H, Si(CH_3)₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) 213.6 ($\text{C}=\text{S}$), 204.2 ($\text{C}=\text{O}$), 149.1 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 126.2 (2 x CH_{ar}), 125.3 (2 x CH_{ar}), 77.7 (C_{qOTBS}), 70.4 (OCH_2), 42.32 (SCH_2), 42.26 (2 x CH_2CHCH_2), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.9 (CH_2CHCH_2), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 13.8 (OCH_2CH_3), -2.6 (2 x SiCH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 1463, 1472 ($\text{C}=\text{C}$), 1224, 1054 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$ 480.2188, found: 480.2188.

Dithiocarbonic acid {2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-tert-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-2-oxo-ethyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester **V-8b**



$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$
 $M = 522.88 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 5-C, the reaction was carried out using crude compound **V-6**, and **sodium O-neopentylxanthate**, to give crude xanthate **V-8b**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).

Yield: 68 % (from **V-2**)

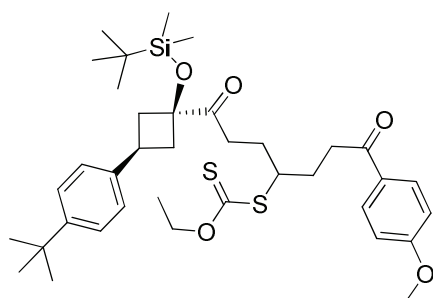
RMN ^1H (δ , ppm) 7.37 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.18 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.47 (s, 2H), 4.29 (s, 2H) (COCH_2 , OCH_2tBu), 3.18 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 2.99 (m, 2H, CH_2CH), 2.39 (m, 2H, CH_2CH), 1.34 (s, 9H, $\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.21 1.34 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) 214.0 ($\text{C}=\text{S}$), 204.4 ($\text{C}=\text{O}$), 149.1 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 1140.1 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 126.2 (2 x CH_{ar}), 125.4 (2 x CH_{ar}), 83.9 (OCH_2), 77.7 (SCH_2), 65.8 (C_{qOTBS}), 42.3 (2 x CH_2CHCH_2), 34.4 ($\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$), 31.8 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$), 29.9 (CH_2CHCH_2), 26.5 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -2.5 (2 x SiCH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1724 ($\text{C}=\text{O}$), 1467 ($\text{C}=\text{C}$), 1225, 1071 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).

HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$ 522.2658, found: 522.2664.

Dithiocarbonic acid {4-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-1-[3-(4-methoxy-phenyl)-3-oxo-propyl]-4-oxo-butyl} ester ethyl ester **V-9a**



$C_{37}H_{54}O_5S_2Si$
 $M = 671.04 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **V-8a** (144 mg, 0.3 mmol), **DLP** (25 mol%), and **1-(4-Methoxy-phenyl)-pent-4-en-1-one** (171 mg, 0.9 mmol) as the olefin, giving crude *O*-silylated cyclobutanol **V-9a**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).

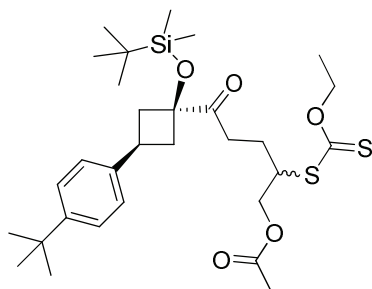
Yield: 65 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2 x $CH_{ar} (Ph-OMe)$), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar} (Ph-tBu)$), 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar} (Ph-tBu)$), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2 x $CH_{ar} (Ph-OMe)$), 4.54 – 4.67 (m, 2H, SC(S)OCH₂), 3.94 (tt, $J=4.8$ Hz, $J=9.4$ Hz, 1H, SCH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.0 – 3.2 (m, 3H, PhCHCH₂, CH₂CO), 2.75 – 2.95 (m, 4H, CH₂CO, PhCHCH₂), 2.30 (dt, $J=3.8$ Hz, $J=10.4$ Hz, 2H, PhCHCH₂), 2.14 – 2.32 (m, 2H, CH₂-CHS-CH₂), 1.92 – 2.12 (m, 2H, CH₂-CHS-CH₂), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.33 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (s, 9H, PhC(CH₃)₃), 0.144/0.136 (s, 6H, 2 x SiCH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.0 (C=S), 211.3 (C=O), 197.6 (Ph-C=O), 163.4 (C_q (Ph-OMe)), 148.9 (C_q (Ph-tBu)), 141.2 (C_q (Ph-tBu)), 130.2 (2 x CH_{ar} (Ph-OMe)), 129.8 (C_q (Ph-OMe)), 126.2 (2 x CH_{ar} (Ph-tBu)), 125.2 (2 x CH_{ar} (Ph-tBu)), 113.6 (2 x CH_{ar} (Ph-OMe)), 77.2 (C-OSi), 69.9 (SC(S)OCH₂), 55.4 (OCH₃), 51.0 (SCH), 42.1, 41.8, (CH₂CH(Ph)CH₂), 35.3 (COCH₂), 34.3 (PhC(CH₃)₃), 33.3 (COCH₂), 31.3 (SiC(CH₃)₃), 30.0 (PhCH), 29.5, 28.4 (CH₂-CHS-CH₂), 25.8 (PhC(CH₃)₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 13.7 (OCH₂CH₃), -2.77, -2.84 (2 x SiCH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1716 (C=O), 1690 (Ph-C=O), 1223, 1050 (C=S, C-O).

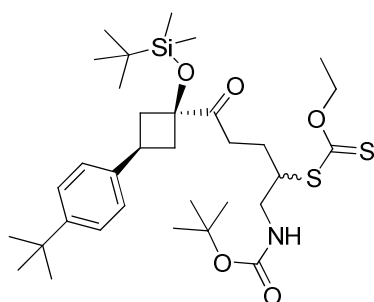
HRMS (EI+) calcd for C₃₇H₅₄O₅S₂Si 670.3182, found: 670.3172.

Acetic acid 5-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-oxo-pentyl ester
V-9b


$C_{30}H_{48}O_5S_2Si$
 $M = 580.91 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate V-8a (192 mg, 0.4 mmol), DLP (25 mol %), and allyl acetate (175 μ L, 1.6 mmol) as the olefin, giving crude <i>O</i> -silylated cyclobutanol V-9b .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
Yield:	52 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.17 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.66 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, SC(S)OCH ₂), 4.32 (dq, $J=11.3$ Hz, $J=5.5$ Hz, 2H, C(O)OCH ₂), 4.07 (dt, $J=10.4$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H, SCH), 3.14 – 3.02 (m, 1H, PhCHCH ₂), 2.97 – 2.77 (m, 4H, PhCHCH ₂ , CH ₂ CO), 2.30 (dt, $J=10.6$ Hz, $J=3.0$ Hz, 2H, PhCHCH ₂), 2.25-2.15 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CO), 2.11 (s, 3H, CH ₃ CO), 1.98-1.86 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CO), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃), 1.33 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 0.94 (d, $J=3.1$ Hz, 9H, PhC(CH ₃) ₃), 0.143 (s, 3H, SiCH ₃), 0.135 (s, 3H, SiCH ₃).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	212.9 (C=S), 211.0 (C=O), 170.6 (OC=O), 149.0 ($C_{q ar}$), 141.0 ($C_{q ar}$), 126.2 (2 x CH_{ar}), 125.3 (2 x CH_{ar}), 77.2 (C-OSi), 70.2 (SC(S)OCH ₂), 65.8 (C(O)OCH ₂), 49.2 (SCH), 42.0, 41.8 (CH ₂ CHCH ₂), 34.3 (C(CH ₃) ₃), 33.2 (COCH ₂), 31.3 (SiC(CH ₃) ₃), 30.0 (PhCH), 25.8 (PhC(CH ₃) ₃), 24.5 (COCH ₂ CH ₂), 20.7 (CH ₃ CO), 17.9 (C(CH ₃) ₃), 13.7 (CH ₂ CH ₃), -2.76, -2.82 (2 x SiCH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1749 (O-C=O), 1716 (C=O), 1225, 1051 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₆ H ₃₉ O ₅ S ₂ Si 523.2008, found: 523.2015. (– C(CH ₃) ₃).

Dithiocarbonic acid {1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-4-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-4-oxo-butyl} ester ethyl ester **V-9c**

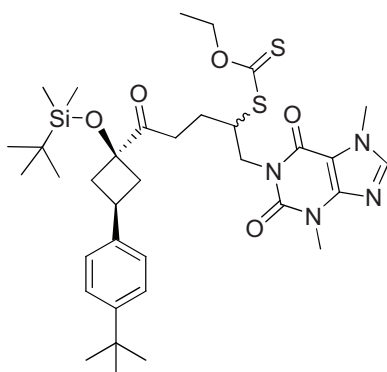


$C_{33}H_{55}NO_5S_2Si$
 $M = 638.01 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate V-8a (192 mg, 0.4 mmol), DLP (25 mol%), and <i>N-tert</i> -butoxycarbonyl-allyl amine (188 mg, 1.2 mmol) as the olefin, giving crude <i>O</i> -silylated cyclobutanol V-9c .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (98/2).
Yield:	68 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.93 (m, 1H, NH), 4.65 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, $SC(S)OCH_2$), 3.92 (dt, $J=10.6$ Hz, $J=5.8$ Hz, 1H, SCH), 3.55 – 3.45 (m, 1H, CH_2NH), 3.45 – 3.33 (m, 1H, CH_2NH), 3.07 (m, 1H, $PhCHCH_2$), 2.94-2.78 (m, 4H, CH_2CO , $PhCHCH_2$), 2.28 (dt, $J=10.6$ Hz, $J=3.6$ Hz, 2H, $PhCHCH_2$), 2.20 – 2.10 (m, 1H, CH_2CH_2CO), 1.94 – 1.80 (m, 1H, CH_2CH_2CO), 1.45 (m, 9H, $NC(O)OC(CH_3)_3$), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.32 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.93 (s, $J=3.1$ Hz, 9H, $PhC(CH_3)_3$), 0.13 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.12 (s, 3H, $SiCH_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	213.4 ($C=S$), 211.0 ($C=O$), 155.8 ($NC(O)O$), 149.0 ($C_{q ar}$), 141.2 ($C_{q ar}$), 126.2 (2 x CH_{ar}), 125.3 (2 x CH_{ar}), 79.4 ($OC(CH_3)_3$), 77.3 ($C-OSi$), 70.1 ($SC(S)OCH_2$), 51.6 (SCH), 44.1 ($CH_2NC(O)O$), 42.1, 41.8, (CH_2CHCH_2), 34.3 ($PhC(CH_3)_3$), 33.2 ($COCH_2$), 31.3 ($SiC(CH_3)_3$), 30.0 ($PhCH$), 28.3 ($OC(CH_3)_3$), 25.8 ($PhC(CH_3)_3$), 25.0 ($COCH_2CH_2$), 17.9 ($SiC(CH_3)_3$), 13.7 (OCH_2CH_3), -2.77, -2.32 (2 x $SiCH_3$).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3458 (N-H), 1504 (N-H), 1720 (C=O, N-C(O)-O), 1247 (N-CO-O), 1222, 1053 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{33}H_{55}NO_5S_2Si$ 637.3291, found: 637.3279.

Dithiocarbonic acid [4-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-1-(3,7-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-ylmethyl)-4-oxo-butyl] ester ethyl ester

V-9d



$C_{35}H_{52}N_4O_5S_2Si$
 $M = 701.03 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction: Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **V-8a** (144 mg, 0.3 mmol), **DLP** (40 mol%), and **N-allyl theobromine** (198 mg, 0.9 mmol) as the olefin, giving crude *O*-silylated cyclobutanol **V-9d**.

Purification: Column chromatography, elution with pure ethyl acetate.

Yield: 52 %

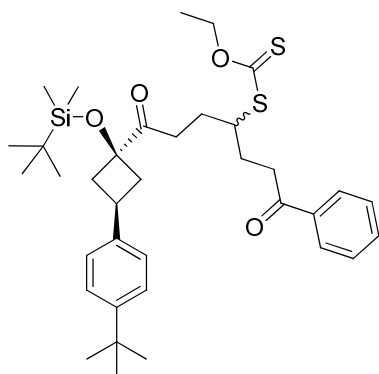
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.54 (s, 1H, NCHN), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.57 (m, 2H, SC(S)OCH₂), 4.40 (dd, J=8.7 Hz, J=12.3 Hz, 1H, CH₂N), 4.30 – 4.35 (m, 1H, SCH), 4.22 (dd, J=5.6 Hz, J=12.3 Hz, 1H, CH₂N), 3.98 (s, 3H, NCH₃), 3.57 (s, 3H, NCH₃), 2.94 – 3.10 (m, 2H, PhCHCH₂, CH₂CO), 2.77 – 2.93 (m, 3H, CH₂CO, PhCHCH₂), 2.26 (dt, J=2.2 Hz, J=10.7 Hz, 2H, PhCHCH₂), 2.08 – 2.18 (m, 1H, CH₂CH₂CO), 1.90 – 2.01 (m, 1H, CH₂CH₂CO), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.31 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.91 (s, J=3.1 Hz, 9H, PhC(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, 2 x SiCH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 213.3 (C=S), 211.1 (C=O), 155.0, 151.4 (C(O)NC(O)), 148.9, 148.8 (C_q (phenyl), C_q (theobromine)), 141.5 (HC=N), 141.2 (C_q (phenyl)), 126.2 (2 x CH_{ar}), 125.2 (2 x CH_{ar}), 107.4 (C_q (theobromine)), 77.2 (C-OSi), 69.9 (SC(S)OCH₂), 48.9 (SCH), 43.6 (CH₂N), 42.0, 41.8, (CH₂CHCH₂), 34.3 (PhC(CH₃)₃), 33.6 (NCH₃), 33.3 (COCH₂), 31.3 (SiC(CH₃)₃), 29.9, 29.7 (PhCH, NCH₃), 25.75 (PhC(CH₃)₃), 25.65 (COCH₂CH₂), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 13.6 (OCH₂CH₃), -2.8, -2.9 (2 x SiCH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1712 (C=O, C(O)-N-C(O)), 1668 (N-C(O)-N), 1234, 1051 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₃₅H₅₂N₄O₅S₂Si 700.3148, found: 700.3135.

Dithiocarbonic acid [4-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-4-oxo-1-(3-oxo-3-phenyl-propyl)-butyl] ester ethyl ester **V-9e**



$C_{36}H_{52}O_4S_2Si$
 $M = 641.01 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **V-8a** (144 mg, 0.3 mmol), **DLP** (25 mol%), and **1-phenyl-pent-4-en-1-one** (144 mg, 0.9 mmol) as the olefin, giving crude *O*-silylated cyclobutanol **V-9e**.

Purification: Quick purification on silica gel, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).

Yield: 84 % (product obtained as a mixture, but pure enough for analysis)

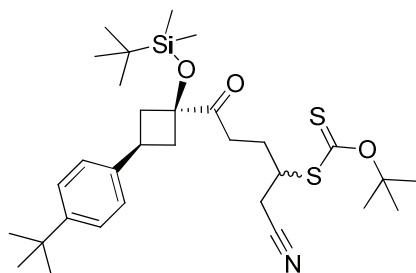
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.98 (m, 2 x $CH_{ar} (Ph-OMe)$), 7.58 (tt, $J=7.4 \text{ Hz}$, $J=1.9 \text{ Hz}$, $CH_{ar} (Ph-OMe)$), 7.47 (m, 2 x $CH_{ar} (Ph-OMe)$), 7.36 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H, 2 x $CH_{ar} (Ph-tBu)$), 7.18 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H, 2 x $CH_{ar} (Ph-tBu)$), 4.55 – 4.65 (m, 2H, SC(S)OCH₂), 3.94 (tt, $J=4.8 \text{ Hz}$, $J=9.4 \text{ Hz}$, 1H, SCH), 3.14 – 3.30 (m, 2H, CH₂CH(Ph)CH₂, CH₂CO), 3.04 – 3.14 (m, 1H, CH₂CO), 2.80 – 2.96 (m, 4H, CH₂CO, PhCHCH₂), 2.30 (td, $J=10.3 \text{ Hz}$, $J=3.9 \text{ Hz}$, 2H, PhCHCH₂), 2.24 – 2.34 (m, 1H, CH₂-CHS-CH₂), 2.14 – 2.24 (m, 1H, CH₂-CHS-CH₂), 2.03 – 2.14 (m, 1H, CH₂-CHS-CH₂), 1.92 – 2.03 (m, 1H, CH₂-CHS-CH₂), 1.39 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH₂CH₃), 1.33 (s, 9H, PhC(CH₃)₃), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.14/0.13 (s, 6H, 2 x SiCH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.0 (C=S), 211.4 (C=O), 199.1 (Ph-C=O), 149.0 ($C_q (Ph-tBu)$), 141.2 ($C_q (Ph-tBu)$), 136.8 ($C_q (Ph)$), 133.0 ($CH_{ar} (Ph)$), 128.6 (2 x $CH_{ar} (Ph)$), 128.0 (2 x $CH_{ar} (Ph)$), 126.2 (2 x $CH_{ar} (Ph-tBu)$), 125.3 (2 x $CH_{ar} (Ph-tBu)$), 77.4 (C-OSi), 70.0 (SC(S)OCH₂), 51.1 (SCH), 42.1, 41.9 (CH₂CH(Ph)CH₂), 35.8 (COCH₂), 34.4 (PhC(CH₃)₃), 33.4 (COCH₂), 31.4 (PhC(CH₃)₃), 30.0 (PhCH), 29.4, 28.5 (CH₂-CHS-CH₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 13.7 (OCH₂CH₃), -2.7, -2.8 (2 x SiCH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1716 (C=O), 1690 (Ph-C=O), 1223, 1050 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₃₆H₅₂O₄S₂Si 640.3076, found: 640.3071.

Dithiocarbonic acid *tert*-butyl ester {4-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-*tert*-butyl-phenyl)-cyclobutyl]-1-cyanomethyl-4-oxo-butyl} ester V-9i



$C_{31}H_{49}NO_3S_2Si$
 $M = 575.94 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **V-8a** (2.56 g, 4.9 mmol), **DLP** (25 mol%), and **allyl cyanide** (1.6 mL, 20 mmol) as the olefin, giving crude *O*-silylated cyclobutanol **V-9i**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).

Yield: 60 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.15 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.26 (s, 2H, OCH_2), 4.00 (dt, $J=5.3$ Hz, $J=10.6$ Hz, 1H, SCH), 3.80 (m, 1H, $PhCHCH_2$), 2.75-2.96 (m, 6H, CH_2CN , CH_2CO , $PhCHCH_2$), 2.27-2.31 (m, 3H, $PhCHCH_2$, CH_2CH_2CSH), 2.00-2.10 (m, 1H, CH_2CH_2CSH), 1.32 (s, 9H, $PhC(CH_3)_3$), 1.01 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.93 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.126 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.131 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 212.5 ($C=S$), 210.7 ($C=O$), 149.1 ($C_{q ar}$), 141.0 ($C_{q ar}$), 126.2 (2 x CH_{ar}), 125.3 (2 x CH_{ar}), 116.9 (CN), 83.9 (OCH_2), 46.3 (SCH), 42.1, 41.8 ($CH_2C_qCH_2$), 34.4, 31.8, 18.0 (3 x $C(CH_3)_3$), 33.1, 26.2, 24.6 (CH_2-CH_2 , CH_2CN), 31.4, 26.5, 25.8 (3 x $C(CH_3)_3$), 30.0 ($PhCH$), -2.69, -2.73 (2 x $SiCH_3$).

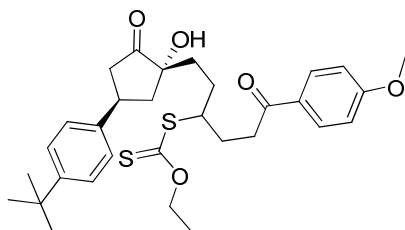
IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 2251 (CN), 1714 (C=O), 1468 (C=C), 1232, 1066 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for $C_{32}H_{51}NO_3S_2Si$ 589.3080, found: 589.3079.

GENERAL PROCEDURE 5-E: DEPROTECTION OF THE ALCOOL AND RING-ENLARGEMENT.

A solution of **protected cyclobutanol** (n mmol) in **THF** ($10n$ mL), was stirred at room temperature under nitrogen. **TBAF (1M in THF)** ($1.8n$ mmol) was then added slowly to the mixture at 0°C . After 15 minutes of stirring, diethyl ether and brine were added. The aqueous layer was then extracted with diethyl ether, and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , and filtered. Removal of the organic solvent under reduced pressure, gave crude unprotected cyclobutanol.

Ring-enlargement would occur after stirring in a mixture of **petroleum ether and ethyl acetate** with silica. After filtration, the silica was then vigorously washed with ethyl acetate, and the organic solvents were then removed *in vacuo*, giving crude 2-hydroxycyclopentanone.

Dithiocarbonic acid [1-{2-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-ethyl}-4-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-butyl] ester ethyl ester**V-10a**

$C_{31}H_{40}O_5S_2$
 $M = 556.78 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction: Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using *O*-silylated cyclobutanol **V-9a** (120 mg, 0.18 mmol), to give crude compound **V-10a**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).

Yield: 89 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-OMe)}$, *dia*1/2), 7.37 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$, *dia*1/2), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$, *dia*1/2), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-OMe)}$, *dia*1/2), 4.52 – 4.67 (m, 2H, SC(S)OCH₂, *dia*1/2), 3.86 (s, 3H, OCH₃, *dia*1/2), 3.80 – 3.90 (m, 1H, SCH), 3.27 – 3.40 (m, 1H, PhCHCH₂, *dia*1/2), 3.03/3.18 (m, 2H, CH₂CO, *dia*1/2), 2.88 (dd, $J=8.5$ Hz, $J=19.5$ Hz, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia*1/2), 2.49 – 2.57 (m, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia*1/2), 2.42 (dd, $J=10.7$ Hz, $J=19.7$ Hz, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia*1/2), 2.21 – 2.33 (m, 1H, C(OH)CH₂CH₂CHSCH₂, *dia*1/2), 2.05 (s, 1H, OH, *dia*1/2), 1.65 – 2.10 (m, 6H, CH₂CH₂CHSCH₂, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia*1/2), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃, *dia*1/2), 1.32 (s, 9H, PhC(CH₃)₃, *dia*1/2).

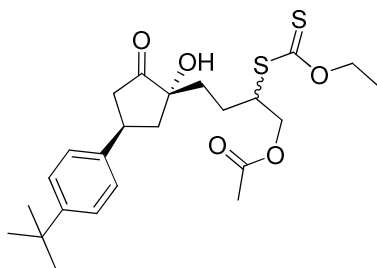
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 218.5 (C=S, *dia*1/2), 213.9 (C=O, *dia*1/2), 197.7(PhCO), 163.4 (C_q (Ph-OMe), *dia*1/2), 149.7 (C_q (Ph-tBu), *dia*1/2), 139.52/139.50 (C_q (Ph-tBu), *dia*1/2), 130.2 (2 x CH_{ar} (Ph-OMe), *dia*1/2), 129.7 (C_q (Ph-OMe), *dia*1/2), 126.4 (2 x CH_{ar} (Ph-tBu), *dia*1/2), 125.5 (2 x CH_{ar} (Ph-tBu), *dia*1/2), 113.6 (2 x CH_{ar} (Ph-OMe), *dia*1/2), 80.44/80.43 (COH, *dia*1/2), 69.9 (SC(S)OCH₂, *dia*1/2), 55.3 (OCH₃, *dia*1/2), 51.12/51.06 (SCH, *dia*1/2), 42.7/42.55/42.52 (CH₂CHCH₂, *dia*1/2), 35.54/35.51 (CH₂CHCH₂, *dia*1/2), 35.2 (SCHCH₂CO, *dia*1/2), 34.3 (C(CH₃)₃, *dia*1/2), 32.5/32.4 (C(OH)CH₂CH₂, *dia*1/2), 31.2 (PhC(CH₃)₃, *dia*1/2), 28.5/28.6, 27.9/27.8 (C(OH)CH₂CH₂SCH₂, *dia*1/2), 13.6 (CH₂CH₃, *dia*1/2).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3551 (OH), 1747 (CO), 1682 (ArCO), 1259 (OMe), 1217, 1053 (C=S, C-O).

HRMS (EI⁺) calcd for C₃₁H₄₁O₅S₂ 556.2317, found: 556.2315.

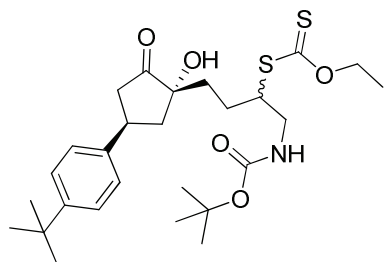
Acetic acid 4-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-butyl ester

V-10b



$C_{24}H_{34}O_5S_2$
 $M = 466.65 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using <i>O</i> -silylated cyclobutanol V-9b (120 mg, 0.25 mmol), to give crude compound V-10b .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).
Yield:	75 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , <i>dia</i> 1/2), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , <i>dia</i> 1/2), 4.664/4.661 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, SC(S)OCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 4.23 – 4.37 (m, 2H, AcOCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 3.94 – 4.03 (m, 1H, SCH, <i>dia</i> 1/2), 3.25 – 3.40 (m, 1H, PhCHCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 2.89 (tdd, $J=1.9$ Hz, $J=8.5$ Hz, $J=19.5$ Hz, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 2.80 (s, 1H, OH), 2.52 (dd, $J=5.7$ Hz, $J=12.6$ Hz, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 2.42 (ddd, $J=1.6$ Hz, $J=10.6$ Hz, $J=19.7$ Hz, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 2.09 (s, 3H, CH ₃ CO), 1.95 – 2.06 (m, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 1.64 – 1.95 (m, 4H, CH ₂ -CH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 1.438 / 1.442 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃ , <i>dia</i> 1/2), 1.33 (s, 9H, PhC(CH ₃) ₃ , <i>dia</i> 1/2).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	220.2 (C=S, <i>dia</i> 1/2), 212.9 (C=O, <i>dia</i> 1/2), 170.7 (OC=O, <i>dia</i> 1/2), 149.9 ($C_{q ar}$, <i>dia</i> 1/2), 139.44/139.39 ($C_{q ar}$, <i>dia</i> 1/2), 126.5 (2 x CH_{ar}), 125.6 (2 x CH_{ar} , <i>dia</i> 1/2), 80.41/80.39 (C-OH, <i>dia</i> 1/2), 70.3 (SC(S)OCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 65.35/65.27 (C(O)OCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 49.59/49.55 (SCH, <i>dia</i> 1/2), 43.0/42.6, 42.5 (CH ₂ CHCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 35.60/35.58 (CH ₂ CHCH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 34.4 (C(CH ₃) ₃ , <i>dia</i> 1/2), 32.5(C(OH)CH ₂ CH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 31.3 (PhC(CH ₃) ₃ , <i>dia</i> 1/2), 24.0/23.9 (C(OH)CH ₂ CH ₂ , <i>dia</i> 1/2), 20.8 (CH ₃ CO, <i>dia</i> 1/2), 13.7 (CH ₂ CH ₃ , <i>dia</i> 1/2).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3553 (-OH), 1747 (O-C=O, C=O), 1225, 1051 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₄ H ₃₄ O ₅ S ₂ 466.1848, found: 466.1840.

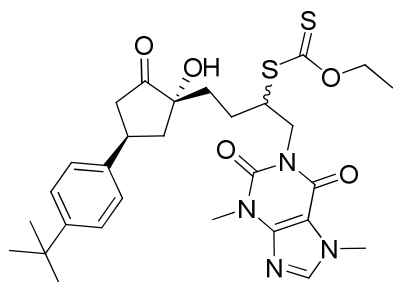
Dithiocarbonic acid {1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-3-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-propyl} ester ethyl ester
V-10c


$C_{27}H_{41}NO_5S_2$
 $M = 523.75 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using <i>O</i> -silylated cyclobutanol V-9c (150 mg, 0.24 mmol), to give crude compound V-10c .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).
Yield:	75 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.36 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , <i>dia1/2</i>), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , <i>dia1/2</i>), 4.92 – 4.98 (m, 1H, NH, <i>dia1/2</i>), 4.65 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, SC(S)OCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 3.74 – 3.90 (m, 1H, SCH, <i>dia1/2</i>), 3.35 – 3.60 (m, 2H, BocNHCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 3.25 – 3.35 (m, 1H, PhCHCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 3.05 – 3.25 (1H, OH, <i>dia1/2</i>), 2.82 – 2.93 (m, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 2.50 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=12.8$ Hz, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 2.40 (dd, $J=10.7$ Hz, $J=19.6$ Hz, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 2.04 (t, $J=12.7$ Hz, 1H, CH ₂ C(Ph)HCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 1.75 – 1.96 (m, 4H, C(OH)CH ₂ CH ₂ , <i>dia1/2</i>), 1.43 (s, 9H, CO-O-C(CH ₃) ₃ , <i>dia1/2</i>), 1.43 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃ , <i>dia1/2</i>), 1.32 (s, 9H, PhC(CH ₃) ₃ , <i>dia1/2</i>).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	218.42/218.41 (C=S, <i>dia1/2</i>), 213.30/213.28 (C=O, <i>dia1/2</i>), 156.1 (NC(O)O, <i>dia1/2</i>), 149.7 (C _q ar, <i>dia1/2</i>), 139.6 (C _q ar, <i>dia1/2</i>), 126.5 (2 x CH _{ar} , <i>dia1/2</i>), 125.6/125.5 (2 x CH _{ar} , <i>dia1/2</i>), 80.3 (C-OH, <i>dia1/2</i>), 79.7 (OC(CH ₃) ₃ , <i>dia1/2</i>), 70.1 (SC(S)OCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 51.8/51.7 (SCH, <i>dia1/2</i>), 42.8/42.7, 42.6 (CH ₂ CHCH ₂ , CH ₂ NHBoc, <i>dia1/2</i>), 35.5 (CH ₂ CHCH ₂ , <i>dia1/2</i>), 34.4 (C(CH ₃) ₃ , <i>dia1/2</i>), 32.4/32.2 (C(OH)CH ₂ CH ₂ , <i>dia1/2</i>), 31.3 (PhC(CH ₃) ₃ , <i>dia1/2</i>), 28.3 (OC(CH ₃) ₃ , <i>dia1/2</i>), 24.2/24.3 (C(OH)CH ₂ CH ₂ , <i>dia1/2</i>), 13.7 (CH ₂ CH ₃ , <i>dia1/2</i>).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3460 (OH - NH), 1746, 1718, (C=O, N-C(O)-O), 1247 (N-CO-O) 1220, 1050 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₇ H ₄₁ O ₅ NS ₂ 523.2426, found: 523.2406.

Dithiocarbonic acid [3-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-1-(3,7-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-purin-1-ylmethyl)-propyl] ester ethyl ester

V-10d



$C_{29}H_{38}N_4O_5S_2$
 $M = 586.77 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction: Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using **V-9d** (100 mg, 0.14 mmol), to give crude compound **V-10d**.

Purification: Column chromatography, elution with pure ethyl acetate.

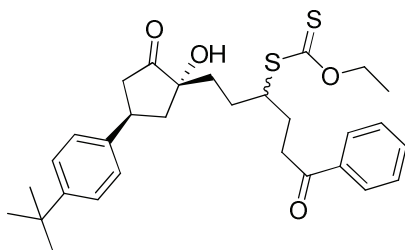
Yield: 73 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.54 (s, 1H, CH=N), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}, *dia1/2*), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 2H, 2 x CH_{ar}, *dia1/2*), 4.52 – 4.65 (m, 2H, SC(S)OCH₂, *dia1/2*), 4.16 – 4.42 (m, 3H, CH₂N, SCH), 3.97/3.98 (s, 3H, NCH₃, *dia1/2*), 3.57 (s, 3H, NCH₃, *dia1/2*), 3.28 – 3.40 (m, 1H, PhCHCH₂, *dia1/2*), 3.0/3.1 (1H, OH, *dia1/2*), 2.88 (td, J=7.0 Hz, J=15.3 Hz, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia1/2*), 2.45 – 2.55 (m, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia1/2*), 2.40 (dd, J=10.7 Hz, J=19.6 Hz, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia1/2*), 2.02 (dt, J=2.8 Hz, J=12.5 Hz, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia1/2*), 1.73 – 1.98 (m, 4H, C(OH)CH₂CH₂, *dia1/2*), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃, *dia1/2*), 1.32 (s, 9H, PhC(CH₃)₃, *dia1/2*).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 218.3 (C=S, *dia1/2*), 213.4/213.1 (C=O, *dia1/2*), 155.2/155.1 (C_q=O (theobromin), *dia1/2*), 151.5 (C_q=O (theobromin), *dia1/2*), 149.8 (C_q (phenyl), *dia1/2*), 148.94/148.91 (NC_qN (theobromin), *dia1/2*), 141.78/141.73 (CH=N, *dia1/2*), 139.59/139.64 (C_q (phenyl), *dia1/2*), 126.5 (2 x CH_{ar}, *dia1/2*), 125.6/125.5 (2 x CH_{ar}, *dia1/2*), 107.5 (C=C_q-C=O (theobromin), *dia1/2*), 80.5/80.4 (COH, *dia1/2*), 70.0 (SC(S)OCH₂, *dia1/2*), 49.1/48.6 (SCH, *dia1/2*), 42.8/42.7/42.6 (CH₂CHCH₂, *dia1/2*), 35.6 (CH₂CHCH₂, *dia1/2*), 34.4 (C(CH₃)₃, *dia1/2*), 33.6 (NCH₃, *dia1/2*), 32.3/31.6 (C(OH)CH₂CH₂, *dia1/2*), 31.3 (PhC(CH₃)₃, *dia1/2*), 29.8/29.6 (NCH₃, *dia1/2*), 25.5/24.8 (C(OH)CH₂CH₂, *dia1/2*), 13.7 (CH₂CH₃, *dia1/2*).

IR v (cm⁻¹) (CCl₄) 3466 (-OH), 1744 (C=O), 1711 (C(O)-N-C(O)), 1667 (N-C(O)-N), 1235, 1049 (C=S, C-O).

HRMS (EI⁺) calcd for C₂₉H₃₈O₅N₄S₂ 586.2284, found: 586.2305.

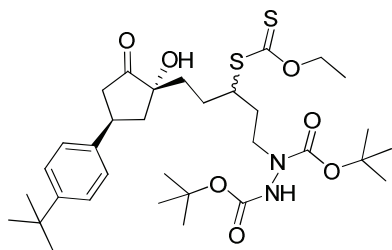
Dithiocarbonic acid (1-{2-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-ethyl}-4-oxo-4-phenyl-butyl) ester ethyl ester**V-10e**

$C_{30}H_{38}O_4S_2$
 $M = 526.75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate V-8a (144 mg, 0.3 mmol), DLP (25 mol%), and 1-phenyl-pent-4-en-1-one (144 mg, 0.9 mmol) as the olefin, giving crude <i>O</i> -silylated cyclobutanol V-9e , quickly purified on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 95/5). The general procedure 5-E was then applied to crude V-9e , to give crude compound V-10e .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).
Yield:	60 % (from V-8a)
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.97 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-CO)}$), 7.54 – 7.60 (m, 1H, $CH_{ar(Ph-CO)}$), 7.44 – 7.50 (m, 2H, $CH_{ar(Ph-CO)}$), 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 4.54 – 4.68 (m, 2H, $SC(S)OCH_2$), 3.82 – 3.94 (m, 1H, SCH), 3.27 – 3.42 (m, 1H, $PhCHCH_2$), 3.10/3.25 (m, 2H, CH_2CO), 2.82 – 2.95 (m, 2H, OH , $CH_2C(Ph)HCH_2$), 2.50 – 2.58 (m, 1H, $CH_2C(Ph)HCH_2$), 2.43 (dd, $J=10.6$ Hz, $J=19.7$ Hz, 1H, $CH_2C(Ph)HCH_2$), 2.24 – 2.34 (m, 1H, $C(OH)CH_2CH_2CHSCH_2$), 1.80 – 2.10 (m, 6H, $CH_2CH_2CHSCH_2$, $CH_2C(Ph)HCH_2$), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.33 (s, 9H, $PhC(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	218.47/218.43 ($C=S$), 213.9 ($C=O$), 199.11/199.09 ($PhCO$), 149.7 ($C_q(Ph-tBu)$), 139.53/139.50 ($C_q(Ph-tBu)$), 136.6 ($C_q(Ph-CO)$), 133.1 ($CH_{ar(Ph-CO)}$), 128.5 (2 x $CH_{ar(Ph-CO)}$), 128.0 (2 x $CH_{ar(Ph-CO)}$), 126.5 (2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 125.6 (2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 80.5 (COH), 70.0 ($SC(S)OCH_2$), 51.13/51.09 (SCH), 42.8/42.6, 42.5 (CH_2CHCH_2), 35.59 ($SCHCH_2CO$), 35.55 (CH_2CHCH_2), 34.4 ($C(CH_3)_3$), 32.6/32.5 ($C(OH)CH_2CH_2$), 31.3 ($PhC(CH_3)_3$), 28.5/28.4, 28.0/27.9 ($C(OH)CH_2CH_2CHCH_2$), 13.7 (CH_2CH_3).
IR v (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3551 (OH), 1747 ($C=O$), 1690 ($Ar-C=O$), 1218, 1052 ($C=S$, $C-O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{30}H_{38}O_4S_2$ 526.2212, found: 526.2224.

Dithiocarbonic acid {3-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-1-[2-(*N,N'*-di-*tert*-butoxycarbonyl-hydrazino)-ethyl]-propyl} ester ethyl ester

V-10f

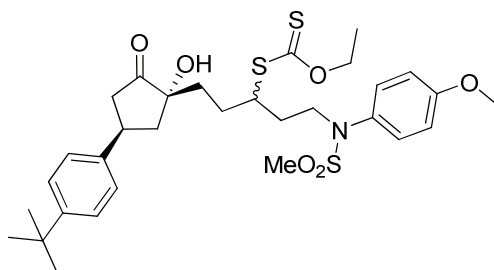


$C_{33}H_{52}N_2O_7S_2$
 $M = 652.91 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil

- Reaction:** Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **V-8a** (144 mg, 0.3 mmol), **DLP** (30 mol%), and *N,N'*-di-*tert*-butoxycarbonyl-allyl hydrazine (257 mg, 0.9 mmol) as the olefin, giving crude *O*-silylated cyclobutanol **V-9f**. The general procedure 5-E was then applied to crude **V-9f**, to give crude compound **V-10f**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).
- Yield:** 40 % (from **V-8a**)
- RMN ^1H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.36 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , *dia*1/2), 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar} , *dia*1/2), 6.4 – 6.6 (1H, NH, *dia*1/2), 4.64 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2 , *dia*1/2), 3.9 – 4.1 (m, 1H, SCH, *dia*1/2), 3.5 – 4.1 (m, 2H, N(Boc)CH₂, *dia*1/2), 3.23 – 3.40 (m, 1H, PhCH, *dia*1/2), 2.96 – 3.16 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$, *dia*1/2), 2.81 – 2.92 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$, *dia*1/2), 2.49 (dd, $J=6.6$ Hz, $J=13.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$, *dia*1/2), 2.40 (dd, $J=10.7$ Hz, $J=19.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$, *dia*1/2), 1.62 – 2.10 (m, 5H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHSCH}_2$, *dia*1/2), 1.34 – 1.54 (m, 22H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CHSCH}_2$, 2 x $\text{OC(CH}_3)_3$, OCH_2CH_3 , *dia*1/2), 1.32 (s, 9H, $\text{PhC(CH}_3)_3$, *dia*1/2).
- RMN ^{13}C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 218.4 (C=S, *dia*1/2), 213.6 (C=O, *dia*1/2), 155.3, 155.4 (2 x NC=O), 149.72/149.71 ($\text{C}_{q(\text{Ph})}$, *dia*1/2), 139.69/139.66 ($\text{C}_{q(\text{Ph})}$, *dia*1/2), 126.5 (2 x CH_{ar} , *dia*1/2), 125.6 (2 x CH_{ar} , *dia*1/2), 81.3, 81.6 (2 x OC(Me)_3 , *dia*1/2), 80.5/80.4 (COH, *dia*1/2), 70.1 (OCH_2 , *dia*1/2), 51.5 ($\text{CH}_2\text{N(Boc)}$, *dia*1/2), 49.4 (SCH, *dia*1/2), 42.7, 42.6 (CH_2CHCH_2 , *dia*1/2), 35.5 (CH_2CHCH_2 , *dia*1/2), 34.4 ($\text{C(CH}_3)_3$, *dia*1/2), 32.7/32.4 ($\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$, *dia*1/2), 31.3 ($\text{PhC(CH}_3)_3$, *dia*1/2), 28.2, 28.1 (2 x $\text{OC(CH}_3)_3$, *dia*1/2), 23.9, 24.3 ($\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$, *dia*1/2), 13.7 (CH_2CH_3 , *dia*1/2).
- IR ν** (cm⁻¹) (CCl₄) 3552, 3416 (NH, OH), 1748 (C=O), 1717 (N-C=O), 1223, 1053 (C=S, C-O).
- HRMS** (EI⁺) calcd for $C_{33}H_{52}O_7S_2N_2$ 652.3216, found: 652.3210.

Dithiocarbonic acid (3-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-1-{2-[methanesulfonyl-(4-methoxy-phenyl)-amino]-ethyl}-propyl) ester ethyl ester

V-10g



$C_{31}H_{43}NO_6S_3$
 $M = 621.87 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colours less oil

Reaction: Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using *O*-silylated cyclobutanol **V-9g** (120 mg, 0.16 mmol), to give crude compound **V-10g**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (7/3).

Yield: 75 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$, *dia*1/2), 7.32 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-OMe)}$, *dia*1/2), 7.21 (m, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$, *dia*1/2), 6.95 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-OMe)}$, *dia*1/2), 4.58 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, SC(S)OCH₂, *dia*1/2), 3.76 – 3.98 (m, 2H, CH₂N, *dia*1/2), 3.83 (s, 3H, OCH₃, *dia*1/2), 3.68 – 3.76 (m, 1H, SCH, *dia*1/2), 3.27 – 3.40 (m, 1H, PhCHCH₂, *dia*1/2), 2.89 (s, 3H, SCH₃, *dia*1/2), 2.84 (s, 1H, OH, *dia*1/2), 2.82 – 2.94 (m, 1H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia*1/2), 2.32 – 2.58 (m, 2H, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia*1/2), 1.45 – 2.20 (m, 5H, C(OH)CH₂CH₂, CH₂C(Ph)HCH₂, *dia*1/2), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃, *dia*1/2), 1.33 (s, 9H, PhC(CH₃)₃, *dia*1/2).

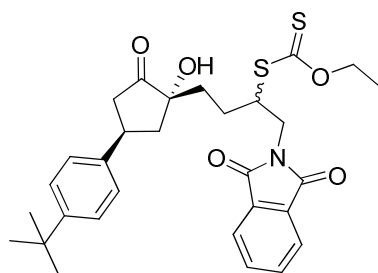
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 218.6/218.4 (C=S, *dia*1/2), 212.7 (C=O, *dia*1/2), 159.5 (C_q (Ph-OMe), *dia*1/2), 149.7 (C_q (Ph-*t*Bu), *dia*1/2), 139.7/139.6 (C_q (Ph-*t*Bu), *dia*1/2), 130.0/129.9 (2 x CH_{ar} (Ph-OMe), *dia*1/2), 130.6 (C_q (Ph-OMe), *dia*1/2), 126.52/126.50 (2 x CH_{ar} (Ph-*t*Bu), *dia*1/2), 125.6 (2 x CH_{ar} (Ph-*t*Bu), *dia*1/2), 114.7 (2 x CH_{ar} (Ph-OMe), *dia*1/2), 80.4/80.3 (COH, *dia*1/2), 70.1 (SC(S)OCH₂, *dia*1/2), 55.5 (OCH₃, *dia*1/2), 52.7/52.4 (CH₂N, *dia*1/2), 48.6/48.4 (SCH, *dia*1/2), 43.0/42.5/42.4/42.39 (CH₂CHCH₂, *dia*1/2), 36.94/36.89 (SCH₃, *dia*1/2), 35.5/35.4 (CH₂CHCH₂, *dia*1/2), 34.4 (C(CH₃)₃, *dia*1/2), 31.6/31.4 (C(OH)CH₂CH₂, *dia*1/2), 31.3 (PhC(CH₃)₃, *dia*1/2), 23.4/22.9 (C(OH)CH₂CH₂, *dia*1/2), 13.6 (CH₂CH₃, *dia*1/2).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3552 (O-H), 1747 (C=O), 1509 (arC-C), 1351, 1158 (Me-SO₂-N), 1251 (Ar-OMe), 1222, 1052 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₃₀H₄₁O₆S₃N 607.2096, found: 607.2119.

Dithiocarbonic acid [3-[4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-propyl] ester ethyl ester

V-10h

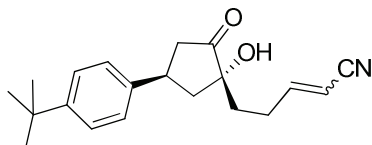


$C_{30}H_{35}NO_5S_2$
 $M = 553.73 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate V-8a (144 mg, 0.3 mmol), DLP (25 mol%), and N-allyl phthalimide (168 mg, 0.9 mmol) as the olefin, giving crude <i>O</i> -silylated cyclobutanol V-9h . The general procedure 5-E was then applied to crude V-9h , to give crude compound V-10h .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (7/3).
Yield:	50 % (from V-8a)
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.86 (dd, $J=3.1$ Hz, $J=5.4$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Phthal)}$), 7.73 (dd, $J=3.1$ Hz, $J=5.4$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Phthal)}$), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 7.20 (m, 2H, 2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 4.55 – 4.65 (m, 2H, $SC(S)OCH_2$), 4.12 – 4.25 (m, 1H, SCH), 3.93 – 4.06 (m, 2H, CH_2N), 3.29 – 3.43 (m, 1H, $PhCHCH_2$), 2.90 (dd, $J=8.5$ Hz, $J=19.6$ Hz, 1H, $CH_2C(Ph)HCH_2$), 2.78 – 2.90 (1H, OH), 2.46 – 2.54 (m, 1H, $CH_2C(Ph)HCH_2$), 2.42 (dd, $J=10.7$ Hz, $J=10.7$ Hz, 1H, $CH_2C(Ph)HCH_2$), 2.0 – 2.1 (m, 1H, $CH_2C(Ph)HCH_2$), 1.9 – 2.0 (m, 2H, $C(OH)CH_2CH_2$), 1.7 – 1.9 (m, 2H, $C(OH)CH_2CH_2$), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.33 (s, 9H, $PhC(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	218.4/218.3 ($C=S$), 212.4/212.3 ($C=O$), 168.1 (2 x $NC(O)$), 149.8 ($C_{q(Ph-tBu)}$), 139.6/139.5 ($C_{q(Ph-tBu)}$), 134.1 (2 x $CH_{ar(Phthal)}$), 131.7 (2 x $C_{q(Phthal)}$), 126.5/126.4 (2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 125.6/125.5 (2 x $CH_{ar(Ph-tBu)}$), 123.4 (2 x $CH_{ar(Phthal)}$), 80.4/80.3 (COH), 70.2 ($SC(S)OCH_2$), 49.5/49.2 (SCH), 43.0/42.6/42.51/42.48 (CH_2CHCH_2), 40.6/40.5 (CH_2N), 35.5 (CH_2CHCH_2), 34.4 ($C(CH_3)_3$), 32.3/32.0 ($C(OH)CH_2CH_2$), 31.3 ($PhC(CH_3)_3$), 24.9/24.6 ($C(OH)CH_2CH_2$), 13.6 (CH_2CH_3).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3549 (O-H), 1747 (C=O), 1775, 1721 (O=C-N-C=O), 1222, 1052 (C=S, C-O).
HRMS (EI $^{+}$)	calcd for $C_{30}H_{35}O_5S_2N$ 553.1957, found: 553.1931.

(E)-5-[4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-pent-2-enenitrile

V-10i



$C_{20}H_{25}NO_2$
 $M = 311.42 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using *O*-silylated cyclobutanol **V-9i** (20 mg, 0.034 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (85/15).

Yield: 45 % (E:Z / 1:1)

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) **(E)-Isomer:**
 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.19 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 6.77 (td, $J=6.9$ Hz, $J=16.3$ Hz, 1H, $CH=CHCN$), 5.40 (td, $J=1.5$ Hz, $J=16.3$ Hz, 1H, $CH=CHCN$), 3.3 (m, 1H, $PhCH$), 2.90 (ddd, $J=1.9$ Hz, $J=8.6$ Hz, $J=19.9$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 2.83 (s, 1H, OH), 2.4 – 2.6 (m, 2H, CH_2CHCH_2 + 2H, $CH_2C=C$), 2.08 (t, $J=12.7$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 1.7 – 1.9 (m, 2H, $CH_2CH_2C=C$), 1.33 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

(Z)-Isomer:
 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 6.77 (td, $J=7.6$ Hz, $J=10.8$ Hz, 1H, $CH=CHCN$), 5.40 (td, $J=1.3$ Hz, $J=10.8$ Hz, 1H, $CH=CHCN$), 3.3 (m, 1H, $PhCH$), 2.90 (ddd, $J=2.0$ Hz, $J=8.7$ Hz, $J=19.7$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 2.6 – 2.7 (m, 2H, CH_2CHCH_2 + 2H, $CH_2C=C$), 2.5 (s, 1H, OH), 2.11 (t, $J=12.5$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 1.89 (ddd, $J=6.6$ Hz, $J=9.2$ Hz, $J=14.2$ Hz, 1H, $C(OH)CH_2CH_2$), 1.74 – 1.82 (m, 1H, $C(OH)CH_2CH_2$), 1.37 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

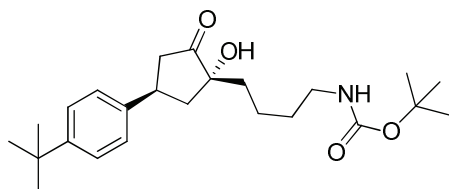
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) **(E)-Isomer:**
 218.1 ($C=O$), 154.6 ($CH=CHCN$), 150.0 (C_q *ar*), 139.1 (C_q *ar*), 126.4 (2 x CH_{ar}), 125.7 (2 x CH_{ar}), 117.2 (CN), 100.4 ($CH=CHCN$), 80.1 (COH), 43.1, 42.5 (CH_2CHCH_2), 35.6 (CH_2CHCH_2), 34.4 ($C(CH_3)_3$), 33.4 ($C(OH)CH_2$), 31.3 (3 x $C(CH_3)_3$), 27.0 ($CH_2C=C$).

(Z)-Isomer:
 218.1 ($C=O$), 153.7 ($CH=CHCN$), 150.0 (C_q *ar*), 139.3 (C_q *ar*), 126.5 (2 x CH_{ar}), 125.7 (2 x CH_{ar}), 115.6 (CN), 100.4 ($CH=CHCN$), 80.4 (COH), 42.7, 42.4 (CH_2CHCH_2), 35.7 (CH_2CHCH_2), 34.5 ($C(CH_3)_3$), 34.0 ($C(OH)CH_2$), 31.3 (3 x $C(CH_3)_3$), 25.6 ($CH_2C=C$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 3545 (OH), 2225 (C=C-CN), 1746 (C=O).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ 311.1885, found: 311.1897.

{4-[4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl]-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester **V-12**



$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$
 $M = 403.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following general procedure 4-G, the reaction was carried out using **xanthate V-10c** (1.30 g, 8.2 mmol), giving crude *O*-silylated cyclobutanol **V-11**.

The general procedure 5-E was then applied to crude **V-11**, to give crude compound **V-12**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (7/3).

Yield: 65 % (from **V-10c**)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, 2 x CH_{ar}), 4.78 (s, 1H, NH), 3.30 (m, 1H, PhCHCH_2), 3.13 (m, 2H, BocNHCH_2), 2.84 (dd, $J=19.3$ Hz, $J=7.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$), 2.51 (dd, $J=5.6$ Hz, $J=12.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$), 2.40 (dd, $J=19.6$ Hz, $J=10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$), 2.04 (t, $J=12.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C(Ph)HCH}_2$), 1.44 – 1.65 (m, 7H, $\text{COH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.43 (s, 9H, $\text{CO-O-C(CH}_3)_3$), 1.31 (s, 9H, $\text{PhC(CH}_3)_3$).

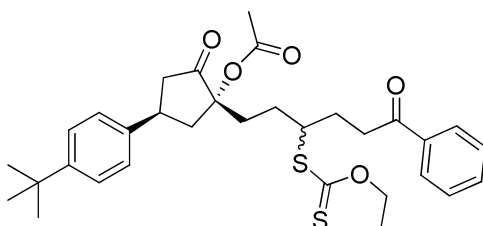
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 222.3 (C=O), 156.1 (NC(O)O), 149.6 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 139.7 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 126.4 (2 x CH_{ar}), 125.5 (2 x CH_{ar}), 80.6 (C-OH), 79.0 ($\text{OC(CH}_3)_3$), 42.73, 42.66 (CH_2CHCH_2), 39.8 (CH_2NHBoc), 35.5 (CH_2CHCH_2), 34.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 34.3 ($\text{C(CH}_3)_3$), 31.2 ($\text{PhC(CH}_3)_3$), 30.1 ($\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$), 28.3 ($\text{OC(CH}_3)_3$), 19.6 ($\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_2$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 3462 (OH), 1746 (C=O), 1718 (NH-C=O-).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ 403.2723, found: 403.2718.

Acetic acid -4-(4-*tert*-butyl-phenyl)-1-(3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-6-oxo-6-phenyl-hexyl)-2-oxo-cyclopentyl ester

V-13



$C_{32}H_{40}O_5S_2$
 $M = 568.79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Alcohol **V-10e** (24 mg, 46 μmol) was dissolved in **pyridine** (100 μL). **DMAP** (0.6 mg, 4.6 μmol , 0.1 eq.) and then **acetic anhydride** (8.7 μL , 92 μmol , 2 eq.) were then added to the reaction. Stirring was then kept at room temperature for 90 minutes. Once the reaction was complete, the mixture was extracted with ethyl acetate, and washed vigorously with water, HCl (1M), and brine. The organic layer was then dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and removal of the solvent would give the crude acetate **V-13** (26 mg, 46 μmol) pure.

Purification: None

Yield: Quantitative

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.97 (d, $J=7.5 \text{ Hz}$, 2H, 2 x $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-CO})$, *dia*1/2), 7.58 (t, $J=7.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-CO})$, *dia*1/2), 7.47 (t, $J=7.7 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-CO})$, *dia*1/2), 7.38 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H, 2 x $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-}t\text{Bu})$, *dia*1/2), 7.26 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H, 2 x $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-}t\text{Bu})$, *dia*1/2), 4.55 – 4.69 (m, 2H, $\text{SC}(\text{S})\text{OCH}_2$, *dia*1/2), 3.80 – 3.94 (m, 1H, SCH), 3.10 – 3.30 (m, 3H, PhCHCH_2 , CH_2CO , *dia*1/2), 2.88 (ddd, 1H, $J=1.8 \text{ Hz}$, $J=12.0 \text{ Hz}$, $J=18.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Ph})\text{HCH}_2$, *dia*1/2), 2.58 – 2.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Ph})\text{HCH}_2$, *dia*1/2), 2.33 – 2.41 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Ph})\text{HCH}_2$, *dia*1/2), 2.24 – 2.33 (m, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHSCH}_2$, *dia*1/2), 2.08 (s, 3H, CH_3CO , *dia*1/2), 1.80 – 2.10 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHSCH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Ph})\text{HCH}_2$, *dia*1/2), 1.40 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3 , *dia*1/2), 1.33 (s, 9H, $\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$, *dia*1/2).

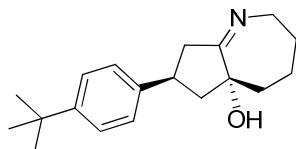
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 213.95/213.91 ($\text{C}=\text{S}$, *dia*1/2), 212.84/212.78 ($\text{C}=\text{O}$, *dia*1/2), 199.11/199.07 (PhCO), 170.0 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, *dia*1/2), 149.8 ($\text{C}_q(\text{Ph-}t\text{Bu})$, *dia*1/2), 139.55/139.53 ($\text{C}_q(\text{Ph-}t\text{Bu})$, *dia*1/2), 136.7 ($\text{C}_q(\text{Ph-CO})$, *dia*1/2), 133.2 ($\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-CO})$, *dia*1/2), 128.6 (2 x $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-CO})$, *dia*1/2), 128.0 (2 x $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-CO})$, *dia*1/2), 126.6 (2 x $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-}t\text{Bu})$, *dia*1/2), 125.6 (2 x $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ph-}t\text{Bu})$, *dia*1/2), 84.77/84.75 (COAc , *dia*1/2), 70.1 ($\text{SC}(\text{S})\text{OCH}_2$, *dia*1/2), 51.13/51.10 (SCH , *dia*1/2), 43.4, 40.2/40.0 (CH_2CHCH_2 , *dia*1/2), 36.74/36.72, (CH_2CHCH_2 , *dia*1/2), 35.65/35.62 ($\text{C}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CH}_2$, *dia*1/2), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, *dia*1/2), 31.7/31.5 (CH_2COPh , *dia*1/2), 31.3 ($\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$, *dia*1/2), 28.6/28.5, 28.3/28.0 ($\text{C}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$, *dia*1/2), 20.89 (CH_3CO), 13.7 (CH_2CH_3 , *dia*1/2).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1757 (C=O), 1739 (O-C=O, Acetate), 1691 (Ar-C=O), 1219, 1054 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}_2$ 568.2317, found: 568.2292.

(5aR,7S)-7-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydro-3H-cyclopenta[*b*]azepin-5a-ol

V-14



$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ON}$
 $M = 285.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale orange powder

Reaction: The protected amine **V-12** (316 mg, 0.8 mmol) was stirred at room temperature for two hours in **trifluoroacetic acid** (7 mL). A solution of **sodium hydroxide (10 %)** was then added, until the pH reached 13 or 14. The aqueous phase was then extracted with diethyl ether, and the organic extracts were washed with water, brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and removal of the solvent would give pure cyclic imine **V-14** (187 mg, 0.66 mmol).

Purification: None

Yield: 82 %

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz) 7.36 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H, 2 x CH_{ar}), 7.20 (d, $J=8.1 \text{ Hz}$, 2H, 2 x CH_{ar}), 3.98 (t, $J=12.0 \text{ Hz}$, 1H, NCH_2), 3.77 (dd, $J=5.2 \text{ Hz}$, $J=12.7 \text{ Hz}$, 1H, NCH_2), 3.17 (m, 1H, PhCHCH_2), 2.72 – 2.83 (m, 2H, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2$), 2.37 (dd, $J=6.0 \text{ Hz}$, $J=12.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Ph})\text{HCH}_2$), 2.13 – 2.21 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1H, $\text{CHCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.77 – 1.87 (m, 2H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1H, NCH_2CH_2), 1.71 (m, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.40 – 1.50 (m, 1H, NCH_2CH_2), 1.32 (s, 9H, $\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$).

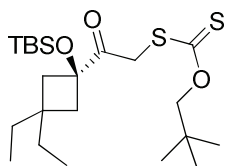
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz) 182.2 ($\text{C}=\text{N}$), 149.4 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 139.6 ($\text{C}_{\text{q ar}}$), 126.3 (2 x CH_{ar}), 125.4 (2 x CH_{ar}), 79.6 ($\text{C}-\text{OH}$), 51.8 ($\text{CHCH}_2\text{C}(\text{OH})$), 49.4 (NCH_2), 44.1 ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2$), 38.1 (CH_2CHCH_2), 35.3 ($\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (NCH_2CH_2), 25.5 ($\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1681 (C=N).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ON}$ 285.2093, found: 285.2094.

Dithiocarbonic acid {2-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-diethyl-cyclobutyl]-2-oxo-ethyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

V-15

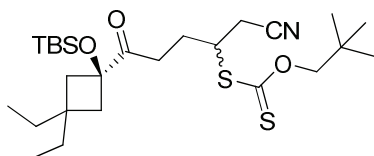


$C_{22}H_{42}O_3S_2Si$
 $M = 446.78 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using 3,3-diethyl-cyclobutanone (1.30 g, 8.2 mmol). The crude cyclobutanol obtained was then protected following general procedure 5-D, to give the <i>O</i> -silylated cyclobutanol, which was finally transformed into the xanthate of the cyclobutanol with NBS and sodium <i>O</i>-neo-pentylxanthate , as described in the general procedure 5-C, giving crude product V-15 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (98/2).
Yield:	56 % (over four steps)
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.36 (s, 2H, OCH ₂ tBu), 4.26 (s, 2H, COCH ₂), 2.48 (d, J=13.9 Hz, 2H, CH ₂ C _q (OSi)CH ₂), 1.90 (d, J=13.9 Hz, 2H, CH ₂ C _q (OSi)CH ₂), 1.54 (m, 2H, CH ₃ CH ₂), 1.33 (m, 2H, CH ₃ CH ₂), 1.02 (s, 9H, CH ₂ C(CH ₃) ₃), 0.93 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 0.77 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 0.69 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 0.12, 0.09 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	214.2 (C=S), 203.5 (C=O), 83.8 (OCH ₂), 42.4 (2 x CH ₂ C _q (OTBS)CH ₂), 41.5 (SCH ₂), 33.2 (C _q OTBS), 31.8 (CH ₂ C(CH ₃) ₃), 31.6, 27.8 (2 x CH ₃ CH ₂), 26.5 (CH ₂ C(CH ₃) ₃), 25.9 (SiC(CH ₃) ₃), 25.7 (C _q (Et) ₂), 18.0 (SiC(CH ₃) ₃), 8.1, 7.7 (2 x CH ₃ CH ₂), -2.8 (2 x SiCH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1725 (C=O), 1222, 1071 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₂ H ₄₂ O ₃ S ₂ Si 446.2345, found: 446,2346.

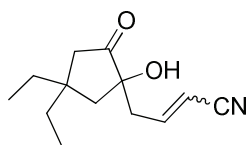
Dithiocarbonic acid {4-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-diethyl-cyclobutyl]-1-cyanomethyl-4-oxo-butyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

V-16



$C_{26}H_{47}NO_3S_2Si$
 $M = 513.87 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate V-15 (240 mg, 0.54 mmol), DLP (35 mol %), and allyl cyanide (172 μ L, 2.2 mmol) as the olefin.
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).
Yield:	55 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.25 (m, 2H, OCH ₂ tBu), 3.94 (m, 1H, SCH), 2.91 (t, J=5.3 Hz, 2H, CH ₂ CN), 2.80 (t, J=7.1 Hz, 2H, CH ₂ CO), 2.35 (m, 1H, CH ₂ C _q (OTBS)CH ₂), 2.27 (m, 1H, CH ₂ C _q (OTBS)CH ₂), 2.20 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CSH), 2.00 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CSH), 1.82 (m, 2H, CH ₂ C _q (OTBS)CH ₂), 1.52 (q, J=7,4 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂), 1.28 (q, J=7,4 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂), 1.01 (s, 9H, CH ₂ C(CH ₃) ₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH ₃) ₃), 0.75 (t, J=7,4 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 0.69 (t, J=7,4 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂), 0.06, 0.05 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	212.4 (C=S), 209.7 (C=O), 116.9 (CN), 83.8 (OCH ₂), 76.7 (C _q OTBS), 46.2 (SCH), 42.4 (CH ₂ C _q (OTBS) CH ₂), 41.8 (CH ₂ C _q (OTBS) CH ₂), 33.1 (C _q (Et) ₂), 31.8 (CH ₂ C(CH ₃) ₃), 32.4, 31.4, 28.2, 26.3, 24.5 (5 x CH ₂), 26.5 (CH ₂ C(CH ₃) ₃), 25.8 (SiC(CH ₃) ₃), 18.0 (SiC(CH ₃) ₃), 8.1, 7.7 (2 x CH ₃ CH ₂), -2.9, -3.0 (2 x SiCH ₃).
IR v (cm ⁻¹) (CCl ₄)	2252 (CN), 1715 (C=O), 1227, 1067 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₆ H ₄₇ NO ₃ S ₂ Si 513.2767, found: 513.2785.

(E)-4-(4,4-Diethyl-1-hydroxy-2-oxo-cyclopentyl)-but-2-enenitrile**V-17**

$C_{13}H_{19}NO_2$
 $M = 221.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using *O*-silylated cyclobutanol **V-16** (110 mg, 0.21 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).

Yield: 38 % (E:Z / 1:1)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) **(E)-Isomer:**
 6.73 (td, $J=6.9 \text{ Hz}$, $J=16.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 5.36 (td, $J=1.7 \text{ Hz}$, $J=16.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 2.25 – 2.45 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$, OH, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 1.96 (d, $J=14.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 1.76 (d, $J=14.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 1.64 (m, 2H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.42 – 1.50 (m, 4H, 2 x CH_2CH_3), 0.86 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2), 0.82 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2).

(Z)-Isomer:
 6.51 (td, $J=7.7 \text{ Hz}$, $J=10.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 5.35 (td, $J=1.2 \text{ Hz}$, $J=10.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 2.45 – 2.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 2.24 – 2.36 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.30 (s, 1H, OH), 1.99 (dd, $J=0.8 \text{ Hz}$, $J=14.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 1.83 (d, $J=14.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 1.67 – 1.76 (m, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.56 – 1.65 (m, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.42 – 1.50 (m, 4H, 2 x CH_2CH_3), 0.88 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2), 0.83 (t, $J=7.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3CH_2).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) **(E)-Isomer:**
 219.0 ($\text{C}=\text{O}$), 154.9 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 117.2 (CN), 100.3 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 78.0 (COH), 48.1, 45.1 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 39.3 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 37.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 31.4, 29.7 (2 x CH_3CH_2), 27.2 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 8.5, 8.1 (2 x CH_3CH_2).

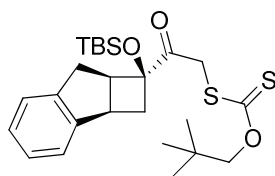
(Z)-Isomer:
 217.6 ($\text{C}=\text{O}$), 154.1 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 115.7 (CN), 100.1 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 78.2 (COH), 48.2, 44.7 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 39.4 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{Et})_2\text{CH}_2$), 37.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 31.4, 29.7 (2 x CH_3CH_2), 26.0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 8.5, 8.1 (2 x CH_3CH_2).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3561 (OH), 2225 (C=C-CN), 1743 (C=O).

HRMS (EI+) calcd for $C_{14}H_{21}NO_2$ 235.1572, found: 235.1570.

Dithiocarbonic acid {2-[1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2a,7,7a-tetrahydro-1*H*-cyclobuta[*a*]inden-1-yl]-2-oxo-ethyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

V-18

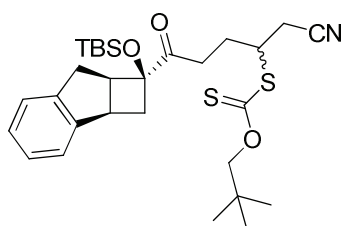


$C_{25}H_{38}O_3S_2Si$
 $M = 478.78 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

- Reaction:** Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **2,2a,7,7a-Tetrahydro-cyclobuta[*a*]inden-1-one** (1.30 g, 8.2 mmol). The **crude cyclobutanol** obtained was then protected following general procedure 5-D, to give the ***O*-silylated cyclobutanol**, which was finally transformed into the xanthate, as described in the general procedure 5-C, giving crude product **V-18**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (98/2).
- Yield:** 39 % (over four steps)
- RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)** 7.27 (m, 1H, CH_{ar}), 7.17 (m, 3H, 3 x CH_{ar}), 4.42 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.34 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, OCH_2), 4.29 (s, 2H, CH_2S), 3.5 – 3.6 (m, 2H, $CH_2CHCHCH_2$), 3.40 (ddd, $J=2.2$ Hz, $J=8.7$ Hz, 12.8 Hz, 1H, $CH_2CHCHCH_2$), 3.32 (m, 1H, $CH_2CHCHCH_2$), 3.08 (ddd, $J=0.8$ Hz, $J=9.8$ Hz, 17.1 Hz, 1H, $CH_2CHCHCH_2$), 2.00 (ddd, $J=1.0$ Hz, $J=4.4$ Hz, $J=12.9$ Hz, 1H, $CH_2CHCHCH_2$), 1.04 (s, 9H, $CH_2C(CH_3)_3$), 0.86 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), -0.03, (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), -0.34 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz)** 214.1 ($C=S$), 204.3 ($C=O$), 146.7 ($C_{q ar}$), 144.4 ($C_{q ar}$), 126.73 (CH_{ar}), 126.70 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 83.9 (OCH_2), 80.2 (C_{qOTBS}), 47.3 (PhCH), 42.2 (SCH_2), 38.5 ($CHCOSi$), 37.8, 31.7 ($CH_2CHCHCH_2$), 31.9 ($CH_2C(CH_3)_3$), 26.5 ($CH_2C(CH_3)_3$), 25.8 ($SiC(CH_3)_3$), 18.2 ($SiC(CH_3)_3$), - 3.26 ($SiCH_3$), - 3.33 ($SiCH_3$).
- IR ν (cm $^{-1}$) (CCl₄)** 1723 ($C=O$), 1227, 1071 ($C=S$, $C-O$).
- HRMS (EI+)** calcd for $C_{25}H_{38}O_3S_2Si$ 478.2032, found: 478.2014.

Dithiocarbonic acid {4-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-1-yl]-1-cyanomethyl-4-oxo-butyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

V-19



$C_{29}H_{43}NO_3S_2Si$
 $M = 545.87 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 4-F, the reaction was carried out using xanthate **V-18** (100 mg, 0.21 mmol), **DLP** (45 mol %), and **allyl cyanide** (67 μ L, 0.84 mmol) as the olefin.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).

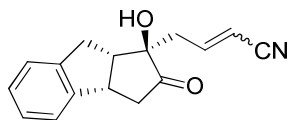
Yield: 30 %

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.23 (m, 1H, CH_{ar}), 7.16 (m, 3H, 3 x CH_{ar}), 4.26 (m, 2H, OCH_2), 3.97 (m, 1H, SCH), 3.45 – 3.55 (m, 2H, $CH_2CHCHCH_2$), 3.33 (ddd, $J=2.0$ Hz, $J=8.6$ Hz, $J=12.6$ Hz, 1H, $CH_2CHCHCH_2$), 2.74 – 3.14 (m, 6H, CH_2CN , CH_2CO , $CH_2CHCHCH_2$), 2.22 – 2.32 (m, 1H, CH_2CH_2CSH), 1.98 – 2.10 (m, 1H, CH_2CH_2CSH), 1.91 (td, $J=4.5$ Hz, $J=12.6$ Hz, 1H, $CH_2CHCHCH_2$), 1.02 (s, 9H, $CH_2C(CH_3)_3$), 0.82/0.81 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$, *dia1/2*), -0.10/-0.11, (d, $J=4.1$ Hz, 3H, $Si(CH_3)_2$, *dia1/2*), -0.36/-0.37 (d, $J=1.9$ Hz, 3H, $Si(CH_3)_2$, *dia1/2*).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 212.44/212.37 ($C=S$, *dia1/2*), 210.7/210.4 ($C=O$, *dia1/2*), 146.8 ($C_{q ar}$), 144.49/144.47 ($C_{q ar}$, *dia1/2*), 126.6 (2 x CH_{ar}), 124.72/124.70 (CH_{ar} , *dia1/2*), 124.04/124.02 (CH_{ar} , *dia1/2*), 116.9 (CN), 83.91/83.86 (OCH_2 , *dia1/2*), 80.0/79.9 (C_{qOTBS} , *dia1/2*), 47.25/47.16 ($PhCH$, *dia1/2*), 46.4/46.2 (SCH , *dia1/2*), 38.62/38.59 ($CHCOSi$, *dia1/2*), 37.6/37.2 ($CH_2CHCHCH_2$, *dia1/2*), 33.3/33.0 (CH_2 , *dia1/2*), 31.79/31.78 ($CH_2C(CH_3)_3$, *dia1/2*), 31.73/31.69 (CH_2 , *dia1/2*), 26.51/26.49 ($CH_2C(CH_3)_3$, *dia1/2*), 26.2 (CH_2), 25.77/25.76 ($SiC(CH_3)_3$, *dia1/2*), 24.7/24.5 (CH_2 , *dia1/2*), 18.24/18.22 ($SiC(CH_3)_3$, *dia1/2*), - 3.26/-3.28 ($SiCH_3$, *dia1/2*), - 3.51/-3.54 ($SiCH_3$, *dia1/2*).

IR v (cm^{-1}) (CCl₄) 2252 (CN), 1713 (C=O), 1230, 1067 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for $C_{29}H_{43}NO_3S_2Si$ 545.2454, found: 545.2469.

(E)-4-(1-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-cyclopenta[*a*]inden-1-yl)-but-2-enitrile V-20

$C_{16}H_{15}NO_2$
 $M = 253.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following general procedure 5-E, the reaction was carried out using *O*-silylated cyclobutanol **V-19** (30 mg, 0.055 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).

Yield: 47 % (E:Z / 1:1)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) **(E)-Isomer:**
 7.15 – 7.25 (m, 4H, H_{ar}), 6.74 (td, $J=6.9 \text{ Hz}$, $J=16.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 5.38 (td, $J=1.7 \text{ Hz}$, $J=16.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 3.80 (ddd, $J=5.1 \text{ Hz}$, $J=7.9 \text{ Hz}$, $J=11.0 \text{ Hz}$, 1H, CHCO), 3.30 (s, 1H, OH), 3.14 (m, 1H, CHCHCO), 2.80 – 3.08 (m, 2H, CH_2CHPh , 1H, CH_2Ph), 2.36 – 2.48 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.24 – 2.34 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.2 (dd, $J=5.0 \text{ Hz}$, $J=19.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 1.75 – 1.95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

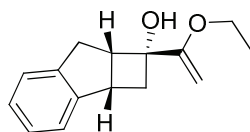
(Z)-Isomer:
 7.15 – 7.25 (m, 4H, H_{ar}), 6.55 (td, $J=7.6 \text{ Hz}$, $J=10.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 5.38 (td, $J=1.1 \text{ Hz}$, $J=10.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHCN}$), 3.80 (m, 1H, CHCO), 3.30 (s, 1H, OH), 3.18 (m, 1H, CHCHCO), 2.84 – 3.08 (m, 2H, CH_2CHPh , CH_2Ph), 2.82 – 2.90 (m, 1H, CH_2CHPh), 2.42 – 2.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 2.2 (dd, $J=5.0 \text{ Hz}$, $J=19.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 1.78 – 1.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) **(E)-Isomer:**
 217.4 ($\text{C}=\text{O}$), 154.6 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 145.3 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 142.3 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 127.5 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 124.2 (CH_{ar}), 117.2 (CN), 100.5 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 81.7 (COH), 49.3 (CHPh), 40.7 (CHCO), 39.0 (PhCH_2), 36.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 32.7 (CH_2CHPh), 27.3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

(Z)-Isomer:
 217.4 ($\text{C}=\text{O}$), 153.7 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 145.4 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 142.4 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 127.4 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 124.2 (CH_{ar}), 115.8 (CN), 100.4 ($\text{CH}=\text{CHCN}$), 81.8 (COH), 48.9 (CHPh), 40.7 (CHCO), 39.0 (PhCH_2), 36.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 32.7 (CH_2CHPh), 25.9 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

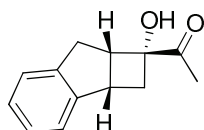
IR ν (cm^{-1}) (CCl₄) 3479 (OH), 2225 (C=C-CN), 1745 (C=O).

HRMS (EI+) calcd for $C_{17}H_{17}NO_2$ 267.1259, found: 267.1266.

1-(1-Ethoxy-vinyl)-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-1-ol
V-21


$C_{15}H_{18}O_2$
 $M = 230.30 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using the corresponding cyclobutanone 2,2a,7,7a-Tetrahydro-cyclobuta[a]inden-1-one (791 mg, 5 mmol).
Purification:	None
Yield:	Quantitative
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	7.21 – 7.33 (m, 4H, 4 x H_{ar}), 4.38 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, C=CHH), 4.08 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, C=CHH), 3.89 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH ₂), 3.61 (dt, $J= 5.0$ Hz, $J=8.4$ Hz, 1H, CHCOH), 3.49 (m, 1H, CH ₂ COH), 3.44 (m, 1H, CHCH ₂ COH), 3.10 (m, 1H, PhCH ₂), 3.06 (m, 1H, CH ₂ COH), 2.29 (s, 1H, OH), 2.01 (ddd, $J=12.7$ Hz, $J=4.8$ Hz, $J=0.6$ Hz, 1H, PhCH ₂) 1.43 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	165.5 (C=CH ₂), 147.5 ($C_{q ar}$), 145.3 ($C_{q ar}$), 126.48 (CH_{ar}), 126.46 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 79.0 (C=CH ₂), 73.9 (COH), 63.2 (OCH ₂), 46.6 (PhCH), 41.9 (PhCH ₂), 38.8 (CHCOH), 32.0 (CH ₂ COH), 14.4 (CH ₂ CH ₃).
IR v (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3590 (O-H).
HRMS (EI+)	calcd for C ₁₅ H ₁₈ O ₂ 230.1307, found: 230.1302.

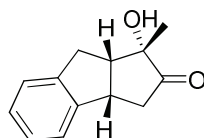
1-(1-Hydroxy-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-1-yl)-ethanone
V-22


$C_{13}H_{14}O_2$
 $M = 202.25 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	The ethyl vinyl ether adduct V-21 (50 mg, 0.22 mmol) was stirred for 30 minutes at room temperature in a mixture of THF/H ₂ O (4/1) (5 mL) and HCl (0.1 M) (5 mL). Diethyl ether was then added, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water and brine, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and evaporation of the solvents <i>in vacuo</i> gave crude product V-22 pure.
Purification:	None

Yield:	Quantitative
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.29 – 7.31 (m, 1H, H_{ar}), 7.18 – 7.23 (m, 3H, 3 x H_{ar}), 3.70 – 3.76 (m, 1H, CH-CH), 3.76 (s, 1H, OH), 3.56 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=17.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.47 (m, 1H, CH-CH), 3.02 – 3.14 (m, 2H, CH_2), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.07 (ddd, $J=0.5$ Hz, $J=5.1$ Hz, $J=13.4$ Hz, 1H, CH_2).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	210.0 (C=O), 146.6 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 144.4 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 126.9 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 123.8 (CH_{ar}), 77.8 (C_qOH), 45.4 (CH), 41.1 (CH_2), 39.0 (CH), 32.0 (CH_2), 23.3 (CH_3).
IR v (cm^{-1}) (CCl_4)	3466 (OH), 1702 (C=O).
HRMS (EI^+)	calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 202.0994, found: 202.0990.

1-Hydroxy-1-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]inden-2-one	V-23
--	-------------

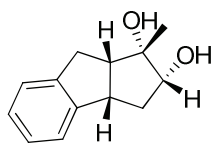


$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 $M = 202.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White crystal

Reaction:	Compound V-22 was stirred in a mixture of petroleum ether and ethyl acetate with silica for 90 minutes at room temperature. Filtration and evaporation of the solvent gave crude cyclopentanone V-23 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (6/4). Recrystallized from cyclohexane or diethyl ether.
Yield:	67 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.17 – 7.25 (m, 4H, 4 x H_{ar}), 3.77 (td, $J=6.7$ Hz, $J=11.0$ Hz, 1H, CH), 2.84 – 3.12 (m, 4H, CH-CH_2 , CH_2), 3.10 (s, 1H, OH), 2.17 (dd, $J=5.6$ Hz, $J=19.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.44 (s, 3H, CH_3).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	218.7 (C=O), 145.8 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 142.6 ($\text{C}_{q\text{ ar}}$), 127.1 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 79.8 (C_qOH), 50.8 (CH), 40.6 (CH), 38.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 25.4 (CH_3).
IR v (cm^{-1}) (CCl_4)	3537 (OH), 1748 (C=O).
HRMS (EI^+)	calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 202.0994, found: 202.0994.

1-Methyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-cyclopenta[*a*]indene-1,2-diol

V-24



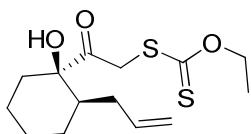
$C_{13}H_{16}O_2$
 $M = 204.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless liquid

- Reaction:** Compound **V-23** (70 mg, 0.35 mmol) was stirred in **methanol** (3.5 mL) at 0°C under nitrogen, and **sodium borohydride** (63 mg, 1.7 mmol, 5 eq.) was then added to the solution. Stirring was kept for one hour at 0°C. Once the reaction was over, a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added. The mixture was then partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water, brine, and dried over anhydrous $MgSO_4$. After filtration, the solvent was then removed *in vacuo*, giving crude yellow oil.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (8/2).
- Yield:** 84 %
- RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)** 7.13 – 7.23 (m, 4H, 4 x H_{ar}), 3.85 (t, $J=8.3$ Hz, 1H, $CHOH$), 3.60 (td, $J=9.5$ Hz, $J=7.2$ Hz, 1H, $PhCH$), 3.17 (dd, $J=2.3$ Hz, $J=16.8$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 3.03 (dd, $J=9.5$ Hz, $J=16.7$ Hz, 1H, $PhCH_2$), 2.60 – 2.69 (m, 2H, CH , CH_2), 2.19 – 2.27 (m, 1H, OH), 1.59 – 1.67 (m, 1H, CH_2), 1.62 (s, 1H, OH), 1.28 (s, 3H, CH_3).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz)** 147.5 ($C_{q\ ar}$), 143.0 ($C_{q\ ar}$), 126.7 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 124.2 (CH_{ar}), 123.9 (CH_{ar}), 79.2 ($CHOH$), 79.0 (C_{qOH}), 48.7 (CHC_{qOH}), 44.5 ($PhCH$), 38.6 (CH_2CHOH), 31.4 ($PhCH_2$), 23.9 (CH_3).
- IR ν (cm $^{-1}$) (CCl₄)** 3627, 3571 (OH).
- HRMS (EI+)** calcd for $C_{13}H_{16}O_2$ 204.1150, found: 204.1158.

C. Chap. 7 : Les xanthates dans la synthèse de squelettes polycycliques variés

Dithiocarbonic acid [2-(2-allyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester ethyl ester

VII-2



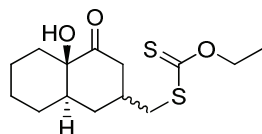
$C_{14}H_{22}O_3S_2$
 $M = 302.46 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using 2-allyl-cyclohexanone (1.38 g, 10 mmol). The adduct VII-1 obtained was then transformed following general procedure 5-C, using potassium O-ethylxanthate , to give crude xanthate VII-2 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).
Yield:	65 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.71 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.97 – 5.01 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.65 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.41 (d, $J=17.7$ Hz, 1H, SCH_2), 4.33 (d, $J=17.7$ Hz, 1H, SCH_2), 3.21 (s, 1H, OH), 1.85 – 1.95, 1.62 – 1.82, 1.28 – 1.36 (m, 11H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH-CH_2$), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	213.3 ($C=S$), 207.6 ($C=O$), 136.3 ($CH=CH_2$), 116.8 ($CH=CH_2$), 81.5 (COH), 70.8 (OCH_2), 42.3 (SCH_2), 42.1 ($CH-COH$), 36.3, 35.5, 26.7, 25.4, 20.7 (5 x CH_2), 13.7 (CH_2CH_3).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3490 (OH), 1717 ($C=O$), 1229, 1054 ($C=S$, $C-O$).
HRMS (EI $^{+}$)	calcd for $C_{14}H_{22}O_3S_2$ 302.1011, found: 302.1001.

GENERAL PROCEDURE 7-A: RADICAL CYCLIZATION

A solution of **xanthate** (n mmol) in **ethyl acetate** (10n ml), was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **Dilauroyl peroxide** was then added by portion of 5% every 90 minutes, until the reaction is over. The solvent was then removed *in vacuo*, giving crude cyclic compound.

Dithiocarbonic acid ethyl ester (4a-hydroxy-4-oxo-decahydro-naphthalen-2-ylmethyl) ester VII-3

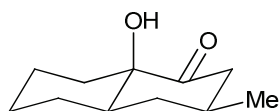


$C_{14}H_{22}O_3S_2$
 $M = 302.45 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

- Reaction:** Following general procedure 7-A, the reaction was carried out using xanthate **VII-2** (150 mg, 0.5 mmol), and **DLP** (15 mol%), to give crude cyclic compound **VII-3**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (8/2).
- Yield:** 60 %
- RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)** 4.63 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H, OCH_2 , *dia1/2*), 3.29 (dd, $J=6.7\text{Hz}$, $J=13.4\text{Hz}$, 1H, $COCH_{ax}$, *dia2*), 3.14 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H, CH_2S , *dia1*), 3.06 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$, 2H, CH_2S , *dia2*), 2.8 (t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H, $COCH_{ax}$, *dia1*), 2.47 – 2.56 (m, 1H, $COCH_{eq}$, *dia2*), 2.32 – 2.39 (m, 1H, $COCH_{eq}$, *dia1*), 1.92 – 2.22 (m, 2H, OH, $CHCH_2CH(CH_2)_4$, *dia1/2*), 1.43 – 1.74 (m, 10H, $CHCH_2CH(CH_2)_4$, *dia1/2*), 1.40 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, OCH_2CH_3 , *dia1/2*), 1.16 – 1.26 (m, 1H, $CHCH_2CH(CH_2)_4$, *dia1/2*).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz)** 214.3, 211.3 ($C=O$, $C=S$), 76.0 (COH , *dia2*), 65.2 (COH , *dia1*), 70.1 (OCH_2 , *dia1/2*), 44.6 ($CHCOH$, *dia1*), 42.7 ($COCH_2CHCH_2$, *dia1*), 41.8 ($COCH_2CHCH_2$, *dia1*), 41.2 ($COCH_2CHCH_2$, *dia2*), 41.1 ($CHCOH$, *dia2*), 38.9 ($COCH_2CHCH_2$, *dia2*), 37.9 ($CHCH_2S$, *dia1*), 35.4 ($CHCH_2S$, *dia2*), 33.0 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia1*), 31.03 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia1*), 30.97 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia2*), 30.4 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia2*), 27.22 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia1*), 27.18 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia2*), 25.35 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia1/2*), 20.8 ($((CH_2)_4CHCH_2$, *dia1/2*), 13.7 (OCH_2CH_3 , *dia1/2*).
- IR ν (cm $^{-1}$) (CCl₄)** 3603 (OH), 1720 ($C=O$), 1220, 1051 ($C=S$, $C-O$).
- HRMS (EI $^{+}$)** calcd for $C_{14}H_{22}O_3S_2$ 302.1011, found: 302.1022.

**GENERAL PROCEDURE 7-B: REDUCTIVE RADICAL
CYCLIZATION IN ISOPROPANOL**

A solution of **xanthate** (n mmol) in **isopropanol** (10n ml), was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **Dilauroyl peroxide** was then added by portion of 20 % every 60 minutes, until the reaction is complete. The solvent was then removed *in vacuo*, giving crude cyclic compound.

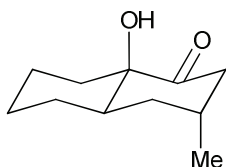
8a-Hydroxy-3-methyl-octahydro-naphthalen-1-one**VII-4_{eq}**

$C_{11}H_{18}O_2$
 $M = 182.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-B for the reductive intramolecular cyclization in isopropanol, the reaction was carried out using xanthate VII-2 (90 mg, 0.30 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (85/15).
Yield:	66% (methyl equatorial/axial ~ 4/1)
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2.77 (t, J=12.8 Hz, 1H, $CH_{2(ax)}C=O$), 2.23 (ddd, J=1.6 Hz, J=4.1 Hz, J=12.7 Hz, 1H, $CH_{2(eq)}C=O$), 1.4 – 1.9, 1.24 (m, 13H), 1.01 (d, J=6.5 Hz, 3H, CH_3).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	212.4 ($C=O$), 75.3 ($C-OH$), 45.7 (CH_2), 45.3 ($CH-COH$), 36.0 (CH_2), 34.1 ($CH-CH_3$), 31.2, 27.4, 25.5 (3 x CH_2), 22.3 (CH_3), 20.9 (CH_2).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3604 (OH), 1719 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{11}H_{18}O_2$ 182.1307, found: 182.1315.

8a-Hydroxy-3-methyl-octahydro-naphthalen-1-one

VII-4_{ax}

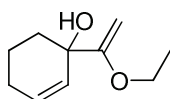


$C_{11}H_{18}O_2$
 $M = 182.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-B, the reaction was carried out using xanthate VII-2 (90 mg, 0.30 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (85/15).
Yield:	66% (methyl equatorial/axial ~ 4/1)
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	3.27 (dd, $J=6.5 \text{ Hz}$, $J=12.8 \text{ Hz}$, 1H, $CH_{2(ax)}C=O$), 2.34 – 2.45 (m, 2H), 1.96 – 2.04 (m, 2H), 1.35 – 1.75 (m, 8H), 1.15 – 1.35 (m, 2H), 0.97 (d, $J=7.3 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	77.2 (C-OH), 43.7 (CH_2), 40.8 (CH-COH), 33.3, 31.2 (2 x CH_2), 30.5 (CH- CH_3), 27.4, 25.5, 21.0 (3 x CH_2), 19.3 (CH_3).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3604 (OH), 1719 (C=O).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{11}H_{18}O_2$ 182.1307, found: 182.1315.

1-(1-Ethoxy-vinyl)-cyclohex-2-enol

VII-5



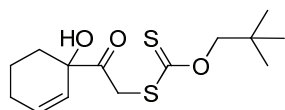
$C_{10}H_{16}O_2$
 $M = 168.23 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using 2-cyclohexenone (1.5 mL, 15 mmol).
Purification:	None
Yield:	Quantitative
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.93 (td, $J=3.7\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$, 1H, $CH=CHC(OH)$), 5.67 (td, $J=2.3\text{Hz}$, $J=10.3\text{Hz}$, 1H, $CH=CHC(OH)$), 4.18 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, $C=CHH$), 4.00 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, $C=CHH$), 3.77 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, OCH_2), 2.65 (s, 1H, OH), 1.99 – 2.10 (m, 2H, CH_2), 1.94 (m, 1H, CH_2), 1.72 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.57 – 1.66 (m, 1H, CH_2), 1.33 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) 164.7 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 131.2, 129.9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 81.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 71.6 (CDCl_3 , 100.6 MHz) (COH), 63.2 (OCH_2), 35.1, 25.0, 19.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 14.3 (CH_2CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 3589 (O-H).

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester [2-(1-hydroxy-cyclohex-2-enyl)-2-oxo-ethyl] ester VII-6



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$
 $M = 302.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow solid

Reaction: Following general procedure 5-C, the reaction was carried out using crude compound **VII-5** (2.5 g, 15 mmol), and **sodium *O*-neopentylxanthate**, to give crude xanthate **VII-6**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).

Yield: 79 % (from **2-cyclohexenone**)

RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.20 (ddd, $J=2.7 \text{ Hz}$, $J=4.9 \text{ Hz}$, $J=9.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{OH})$), 5.67 (td, $J=2.7 \text{ Hz}$, $J=9.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHC}(\text{OSi})$), 4.40 (d, $J=17.6 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 4.31 (d, $J=17.6 \text{ Hz}$, 1H, OCH_2), 4.26 (s, 2H, SCH_2), 3.47 (s, 1H, OH), 1.9 – 2.3 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.7 – 1.9 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.02 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 213.5 ($\text{C}=\text{S}$), 205.9 ($\text{C}=\text{O}$), 134.5 ($\text{CH}=\text{CH}$), 125.7 ($\text{CH}=\text{CH}$), 84.1 (OCH_2), 76.5 (C_qOH), 41.6 (SCH_2), 33.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.8 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.7, 18.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 3494 (OH), 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1227, 1068 ($\text{C}=\text{S}$, C-O).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ 302.1010, found: 302.1009.

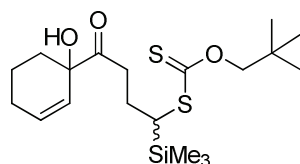
GENERAL PROCEDURE 7-C: INTERMOLECULAR ADDITION FOLLOWED BY CYCLIZATION.

A solution of **xanthate** ($n \text{ mmol}$) and **olefin** (generally $3n$ or $4n \text{ mmol}$), in **ethyl acetate** ($n \text{ mL}$), was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **Dilauroyl peroxide** was then added

by portion of 5% every 90 minutes, until the reaction was over. The excess olefin and the solvent were then removed *in vacuo*, giving crude adduct compound.

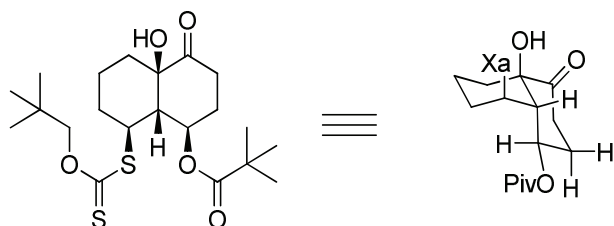
The crude was then diluted in **ethyl acetate** (10n mL), and after being refluxed for 15 minutes under nitrogen, **dilauroyl peroxide** was added by portion of 5 % every 90 minutes, until complete consumption of the starting material. Evaporation of the solvent would give crude cyclized compound.

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester [4-(1-hydroxy-cyclohex-2-enyl)-4-oxo-1-trimethylsilyl-butyl] ester VII-7d



$C_{19}H_{34}O_3S_2Si$
 $M = 402.69 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following the first part of general procedure 7-C, the reaction was carried out using xanthate VII-6 (302 mg, 1 mmol), DLP (30 mol%), and vinyltrimethylsilane (1.5 mL, 10 mmol) as the olefin, giving crude adduct VII-7d .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).
Yield:	68 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	6.09 (ddd, J=2.5 Hz, J=5.2 Hz, J= 9.9 Hz, 1H, CH=CH-CH ₂ , dia1/2), 5.45 (m, J=9.9Hz (d), 1H, CH=CH-CH ₂ , dia1/2), 4.20 – 4.34 (m, 2H, SCSOCH ₂ , dia1/2), 3.91, 3.89 (s, 1H, OH, dia1/2), 3.17 (dt, J=3.8 Hz, J=10.9 Hz, 1H, CHSi, dia1/2), 2.65 – 2.80 (m, 2H, CH ₂ C=O, dia1/2), 2.10 – 2.20, 1.95 – 2.08, 1.56 – 1.82 (m, 8H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ , CH ₂ CHSi, dia1/2), 1.00 (s, 9H, C(CH ₃) ₃ , dia1/2), 0.10 (s, 9H, Si(CH ₃) ₃ , dia1/2).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	216.7, 213.2 (C=O, C=S, dia1/2), 133.6, 133.5, (C=C, dia1/2), 126.13, 126.08 (C=C, dia1/2), 83.6 (OCH ₂ , dia1/2), 75.9 (COH, dia1/2), 36.2, 36.1 (CHSi, dia1/2), 34.9, 34.7 (CH ₂ C=O, dia1/2), 33.4, 33.3 (CH ₂ , dia1/2), 31.9 (C(CH ₃) ₃ , dia1/2), 26.5 (C(CH ₃) ₃ , dia1/2), 24.8, 24.9 (CH ₂ , dia1/2), 24.70, 24.69 (CH ₂ , dia1/2), 18.1 (CH ₂ , dia1/2), -2.70, -2.73 (Si(CH ₃) ₃ , dia1/2).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3479 (OH), 1708 (C=O), 1213, 1067 (C=S, C-O xanthate).
HRMS (EI+)	calcd for C ₁₉ H ₃₄ O ₃ S ₂ Si 402.1719, found: 402.1719.

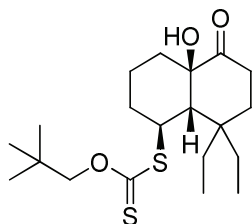
2,2-Dimethyl-propionicacid-8-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)- 4a-hydroxy-4-oxo-decahydro-naphthalen-1-yl ester VII-8a


$C_{21}H_{34}O_5S_2$
 $M = 430.63 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 7-C, the reaction was carried out using xanthate VII-6 (106 mg, 0.35 mmol), vinylpivalate (77 μ L, 0.52 mmol) as the olefin, and DLP (15 mol% at first, then 30 mol%), giving crude cyclic compound VII-8a .
Purification:	Column chromatography, elution with toluene/diethyl ether (97.5/2.5).
Yield:	42 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.37 (dt, $J=4.4 \text{ Hz}$, $J=11.2 \text{ Hz}$, 1H, $CH_{ax}OPiv$), 4.35 (m, 1H, $CH_{eq}S$), 4.19 – 4.28 (m, 2H, OCH_2), 3.98 (s, 1H, OH), 2.74 (dt, $J=4.6 \text{ Hz}$, $J=14.9 \text{ Hz}$, 1H, $COCH_{(ax)2}$), 2.54 (ddd, $J=2.6 \text{ Hz}$, $J=6.1 \text{ Hz}$, $J=14.9 \text{ Hz}$, 1H, $COCH_{(eq)2}$), 2.25 – 2.42 (m, 2H), 2.0 – 2.15 (m, 2H), 1.88 – 1.98 (m, 1H), 1.78 – 1.88 (m, 1H), 1.62 – 1.72 (m, 1H), 1.27 – 1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.00 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	217.3, 210.6 ($C=O$, $C=S$), 178.1 ($O-C=O$), 83.2 (OCH_2), 76.2 (COH), 68.3, 52.5, 44.9 ($CH-CH-CH$), 38.9 ($COC(CH_3)_3$), 33.7, 32.7, 30.4 (CH_2), 31.7 ($CH_2C(CH_3)_3$), 27.3 (CH_2), 26.5 ($CH_2C(CH_3)_3$), 25.8, 16.8 (CH_2).
IR v (cm^{-1}) (CCl ₄)	3482 (OH), 1725 ($C=O$), 1215, 1067 ($C=S$, $C-O$ xanthate), 1150 ($C-O$ ester).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{21}H_{34}O_5S_2$ 430.1848, found: 430.1851.

Dithiocarbonic acid (8,8-diethyl-4a-hydroxy-5-oxo-decahydro-naphthalen-1-yl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

VII-8b

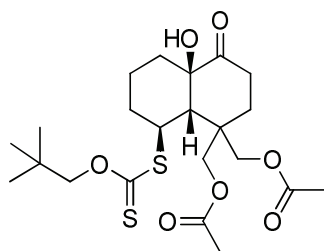


$C_{20}H_{34}O_3S_2$
 $M = 386.61 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction:	Following general procedure 7-C, the reaction was carried out using xanthate VII-6 (302 mg, 1.0 mmol), 2-ethyl-but-1-ene (490 μL , 4.0 mmol) as the olefin, and DLP (first 25 mol%, then 15 mol%), giving crude cyclic compound VII-8b .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).
Yield:	43 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.39 (m, 1H, SCH _{eq}), 4.24 (m, 2H, OCH ₂), 3.83 (s, 1H, OH), 2.61 (dt, J=4.7 Hz, J=14.5 Hz, 1H, C(O)CH ₂ ax), 2.38 (dt, J=14.2 Hz, J=3.4 Hz, 1H, C(O)CH ₂ eq), 2.18 (s, 1H, SCHCH _{eq}), 1.90 – 2.15 (m, 3H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ , C(Et) ₂ -CH ₂), 1.75 – 1.90 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ , C(Et) ₂ -CH ₂), 1.50 – 1.65 (m, 4H, 2 x CH ₂ -CH ₃), 1.35 – 1.45 (m, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ , C(Et) ₂ -CH ₂), 1.17 – 1.32 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ , C(Et) ₂ -CH ₂), 1.00 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 0.76 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	217.1, 213.5 (C=O, C=S), 83.0 (COH), 76.5 (OCH ₂), 52.1 (SCH), 44.4 (SCHCH), 40.9 (C(Et) ₂), 33.9, 33.6, 30.3, 29.9, 29.1, 28.0, 15.9 (CH ₂ CH ₂ C=O, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , 2 x CH ₂ CH ₃), 31.7 (C(CH ₃) ₃), 26.5 (C(CH ₃) ₃), 8.2, 8.0 (2 x CH ₂ CH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3485 (OH), 1714 (C=O), 1208, 1069 (C=S, C-O xanthate).
HRMS (EI+)	calcd for C ₂₀ H ₃₄ O ₃ S ₂ 386.1949, found: 386.1957.

Acetic acid-1-acetoxymethyl-8-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-4a-hydroxy-4-oxo-decahydro-naphthalen-1-ylmethyl ester

VII-8c

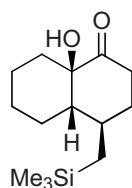


$C_{22}H_{34}O_7S_2$
 $M = 474.63 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-C, the reaction was carried out using xanthate VII-6 (76 mg, 0.25 mmol), acetic acid 2-acetoxymethyl-allyl ester (172 mg, 1 mmol) as the olefin, and DLP (total of 75 mol%), giving crude cyclic compound VII-8c .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (7/3).
Yield:	37 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.70 (d, J=11.5 Hz, 1H, CH_2OAc), 4.64 (m, 1H, SCH), 4.1 – 4.3 (m, 5H, 2 x CH_2OAc , $SC(S)OCH_2$), 2.76 (dt, J= 5.1Hz, J= 14.8 Hz, 1H, $CH_2-CH_2_{ax}$), 2.4 – 2.5 (m, 2H, $SCH-CH$, $CH_2-CH_2_{eq}$), 2.14 (s, 3H, CH_3CO), 2.05 (s, 3H, CH_3CO), 2.2 (m, 1H) + 1.7 (m, 1H) ($SCHCH_2$), 2.0 – 2.1 (m, 2H, CH_2), 1.6 (m, 1H) + 1.45 (m, 1H) (CH_2), 1.2 – 1.3 (m, 2H, CH_2), 1.00 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	216.6, 211.9 ($C=O$, $C=S$), 170.7, 170.5 (2 x $O-C=O$), 83.3 (OCH_2), 75.8 (COH), 67.5, 63.2 (2 x OCH_2), 51.6 ($SCH-CH$), 44.3 (SCH), 42.3 ($Cq(CH_2OAc)_2$), 34.1, 32.8, 29.6, 28.9 (2 x CH_2-CH_2), 31.8 ($CH_2C(CH_3)_3$), 26.5 ($C(CH_3)_3$), 20.85, 20.81 (2 x CH_3CO), 15.8 (CH_2CHS).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3480 (OH), 1749 (O-C=O), 1718 (C=O), 1223, 1069 (C=S, C-O xanthate).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{22}H_{34}O_7S_2$ 474.1746, found: 474.1761.

8a-Hydroxy-4-trimethylsilanylmethyl-octahydro-naphthalen-1-one

VII-8e

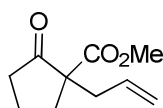


$C_{14}H_{26}O_2Si$
 $M = 254.44 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

- Reaction:** Following the first part of general procedure 7-C, the reaction was carried out using xanthate **VII-6** (135 mg, 0.45 mmol), **allyltrimethylsilane** (572 μL , 3.6 mmol) as the olefin, and **DLP** (15 mol%), giving crude adduct **VII-7e**. Crude **VII-7e** was then transformed following general procedure 7-B, giving crude compound **VII-8e**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (97.5/2.5).
- Yield:** 65 %
- RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)** 3.93 (s, 1H, OH), 2.66 (dt, $J=6.0 \text{ Hz}$, $J=14.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.43 (ddd, $J=2.4 \text{ Hz}$, $J=4.2 \text{ Hz}$, $J=14.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.13 – 2.20 (m, 1H, CH_2), 2.06 – 2.13 (m, 1H, CHCH_2Si), 1.90 (dt, $J=4.4 \text{ Hz}$, $J=13.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C(OH)}$), 1.57 – 1.84 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.46 – 1.54 (m, 1H, CH_2), 1.40 – 1.44 (m, 1H, CHC(OH)), 1.34 – 1.40 (m, 1H, CH_2), 1.25 – 1.34 (m, 2H, CH_2), 0.91 (dd, $J=2.6 \text{ Hz}$, $J=14.9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Si), 0.23 (dd, $J=10.2 \text{ Hz}$, $J=14.9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Si), 0.06 (s, 9H, $\text{Si(CH}_3)_3$).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)** 214.3 (C=O), 77.7 (C-OH), 52.0 (CH-COH), 37.1, 35.2, 32.2 (3 x CH_2), 32.0 (CHCH_2Si), 22.6, 21.2, 20.4, 19.7 (4 x CH_2), -0.45 ($\text{Si(CH}_3)_3$).
- IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)** 3486 (OH), 1711 (C=O).
- HRMS (EI+)** calcd for $C_{14}H_{26}O_2Si$ 254.1702, found: 254.1706.

1-Allyl-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester

VII-9



$C_{10}H_{14}O_3$
 $M = 182.22 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reference Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Westwood, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2565.

Reaction: **Methyl-2-oxocyclopentane carboxylate** (2.6 mL, 20 mmol), was stirred in **acetone** (50 mL) with dry **potassium carbonate** (11 g, 80 mmol) and **allyl bromide** (9 mL, 100 mmol). The mixture was heated under reflux for 4 hours. After filtration of the excess of salt, water was added, and the mixture was extracted several times with ethyl acetate. The organic layers were then washed with water, brine, dried, and the solvent was removed under reduced pressure, giving pure **VII-9**.

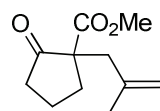
Purification: None

Yield: Quantitative

Product described in the litterature

1-(2-Methyl-allyl)-2-oxo-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester

VII-10



$C_{11}H_{16}O_3$
 $M = 196.24 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reference Sakamoto, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1996**, *69*, 1065.

Reaction: **Methyl-2-oxocyclopentane carboxylate** (1.3 mL, 10 mmol), was stirred in **acetone** (25 mL) with dry **potassium carbonate** (5.5 g, 40 mmol) and **metallyl bromide** (6.3 mL, 60 mmol). The mixture was heated under reflux for 4 hours. After filtration of the excess of salt, water was added, and the mixture was extracted several times with ethyl acetate. The organic layers were then washed with water, brine, dried, and the solvent was removed under reduced pressure, giving pure **VII-10**.

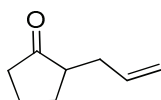
Purification: None

Yield: Quantitative

Product described in the litterature

2-Allyl-cyclopentanone

VII-11



$C_8H_{12}O$
 $M = 124.18 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reference Hirao, T.; Fujii T.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10207.

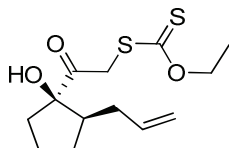
Reaction: **VII-10** (3.6 g, 20 mmol) was heated under reflux for 150 minutes in **methanol** (48 mL) with a solution of **chlorhydric acid (6N)** (24 mL). Once the reaction was complete, the mixture was partitioned between diethyl ether and water. The organic layer was then washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure, giving pure **VII-11**.

Purification: None

Yield: 95 % over two steps

Product described in the litterature

Dithiocarbonic acid [2-(2-allyl-1-hydroxy-cyclopentyl)-2-oxo-ethyl] ester ethyl ester VII-13 trans



$C_{13}H_{20}O_3S_2$
 $M = 288.43 \text{ g.mol}^{-1}$
 Pale yellow oil

Reaction: Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using cyclopentanone **VII-11** (980 mg, 5 mmol). The adduct obtained was then transformed into the xanthate of the cyclopentanol, following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate** and **NCS** (instead of **NBS**), to give crude xanthate **VII-13** as a 4 to 1 mixture of two diastereoisomers.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).

Yield: 45 % (Major diastereoisomer)

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.69 (tdd, $J=7.1\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$, $J=17.2\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 5.02 (dd, $J=1.5\text{Hz}$, $J=17.1\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_{(cis)2}$), 4.94 (dd, $J=1.1\text{Hz}$, $J=10.1\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_{(trans)2}$), 4.63 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 4.31 (s, 2H, SCH_2), 3.02 (s, 1H, OH), 2.35 (ddd, $J=7.6\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$, $J=14.6\text{Hz}$, 1H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH-CH_2$), 2.12 – 2.26 (m, 1H,

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 2.05 – 2.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 1.87 – 2.05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 1.67 – 1.86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 1.50 – 1.62 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

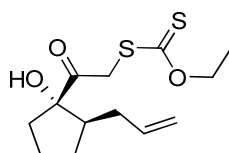
RMN ^{13}C (δ , ppm) 213.3 (C=S), 207.1 (C=O), 136.8 (CH=CH₂), 116.2 (CH=CH₂), (CDCl₃, 100.6 MHz) 88.0 (COH), 70.8 (OCH₂), 48.6 (CHC(OH)), 41.9 (SCH₂), 39.8, 33.1, 30.4, 22.7 (4 x CH₂), 13.7 (CH₂CH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3504 (OH), 1714 (C=O), 1227, 1052 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₂₀O₃S₂ 288.0854, found: 288.0854.

Dithiocarbonic acid [2-(2-allyl-1-hydroxy-cyclopentyl)-2-oxo-ethyl] ester ethyl ester

VII-13 cis



C₁₃H₂₀O₃S₂
M = 288.43 g.mol⁻¹
Pale yellow oil

Reaction: Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using cyclopentanone **VII-11** (980 mg, 5 mmol). The adduct obtained was then transformed into the xanthate of the cyclopentanol, following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate** and **NCS** (instead of **NBS**), to give crude xanthate **VII-13** as a 4 to 1 mixture of two diastereoisomers.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).

Yield: 11 % (Minor diastereoisomer)

RMN ^1H (δ , ppm) 5.71 (tdd, $J=6.7\text{Hz}$, $J=10.2\text{Hz}$, $J=17.0\text{Hz}$, 1H, CH=CH₂), 4.95 - 5.04 (m, 2H, CH=CH₂), 4.63 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H, OCH₂CH₃), 4.51 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H, SCH₂), 4.23 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H, SCH₂), 2.7 - 3.0, (1H, OH), 2.2 - 2.3 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.97 - 2.17 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.72 - 1.90 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.47 - 1.60 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

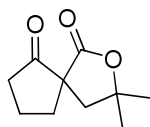
RMN ^{13}C (δ , ppm) 213.7 (C=S), 206.9 (C=O), 136.7 (CH=CH₂), 116.3 (CH=CH₂), (CDCl₃, 100.6 MHz) 89.5 (COH), 70.7 (OCH₂), 52.2 (CHC(OH)), 44.0 (SCH₂), 38.5, 34.5, 30.5, 21.7 (4 x CH₂), 13.7 (CH₂CH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3504 (OH), 1714 (C=O), 1227, 1052 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₁₃H₂₀O₃S₂ 288.0854, found: 288.0854.

3,3-Dimethyl-2-oxa-spiro[4.4]nonane-1,6-dione

VII-15



$C_{10}H_{14}O_3$
 $M = 182.22 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: β -ceto-ester **VII-10** (196 mg, 1 mmol) was refluxed in methanol (2.5 mL) for 180 minutes with a **6 M chlorhydric acid solution** (1.3 mL). The mixture was then diluted with water, and extracted twice with diethylether. The organic layers were then washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent were then removed under reduced pressure, giving clean compound **VII-15**.

Purification: None

Yield: 85 %

RMN 1H (δ , ppm) 2.55 – 2.64 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.56 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, $C_qCH_2C_q$), 2.46 – 2.55 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.23 – 2.37 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.90 – 2.02 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.93 (d, $J=13.3$ Hz, 1H, $C_qCH_2C_q$), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3).

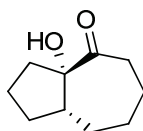
RMN ^{13}C (δ , ppm) 213.9 ($C=O$), 175.0 ($O-C=O$), 82.9 ($C-O-$), 58.7 (COC_qCO), 44.6 ($C_qCH_2C_q$), 37.0, 36.7 ($CH_2CH_2CH_2$), 29.4 (CH_3), 28.7 (CH_3), 19.4 ($CH_2CH_2CH_2C_qCH_2$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1770 ($O-C=O$), 1741 ($C=O$)

HRMS (EI+) calcd for $C_{10}H_{14}O_3$ 182.0943, found: 182.0944.

3a-Hydroxy-octahydro-azulen-4-one

VII-17

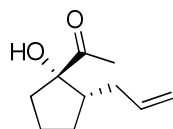


$C_{10}H_{16}O_2$
 $M = 168.23 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following general procedure 7-A, the reaction was carried out using xanthate **VII-13-trans** (58 mg, 0.2 mmol), and **DLP** (15 mol%), giving crude cyclic compound **VII-16**. Crude **VII-16** was then transformed following general procedure 4-G, to give crude compound **VII-17**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (85/15).

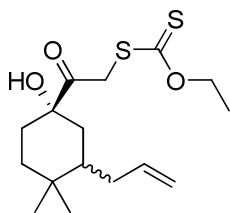
Yield:	73 % (over 2 steps)
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	2.74 (td, $J=4.8\text{Hz}$, $J=14.6\text{Hz}$, 1H, COCH_2), 2.55 (m, 1H, COCH_2), 2.27 (ddd, $J=8.0\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$, $J=13.9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C-OH}$), 2.11 (s, 1H, OH), 1.5 – 1.9 / 1.20 – 1.36 (m, 11H / 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	214.6 (C=O), 87.8 (C-OH), 48.1 (CH), 41.4 (CH_2CO), 37.3, 30.8, 28.3, 27.9, 23.4, 20.8 (6 x CH_2).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	3618 (OH), 1702 (C=O).
HRMS (EI^+)	calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 168.1150, found: 168.1146.

1-(2-Allyl-1-hydroxy-cyclopentyl)-ethanone**VII-18**

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$
 $M = 168.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 4-G, the reaction was carried out using xanthate VII-13trans (144 mg, 0.5 mmol), giving crude compound VII-18 and VII-17 , in a 1 to 1 mixture.
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (9/1).
Yield:	48 %
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	212.3 (C=O), 136.8 (CH=CH_2), 116.0 (CH=CH_2), 87.4 (COH), 48.3 (CHC(OH)), 38.8, 32.9, 30.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 23.6 (COCH_3), 22.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Dithiocarbonic acid [2-(3-allyl-1-hydroxy-4,4-dimethyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester ethyl ester VII-19



$C_{16}H_{26}O_3S_2$
 $M = 330.51 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **3-allyl-4,4-dimethyl-cyclohexanone** (830 mg, 5 mmol). The adduct obtained was then transformed following general procedure 5-C, using **NBS**, and **potassium O-ethylxanthate**, to give crude xanthate **VII-19** as a 3 to 2 mixture of two diastereoisomers.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (8/2).

Yield: 65 % (over 3 steps)

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.65 – 5.80 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.90 – 4.94 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.56 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.40 (d, $J=17.7$ Hz, 1H, SCH_2 , *dia 2*), 4.34 (d, $J=17.7$ Hz, 1H, SCH_2 , *dia 2*), 4.31 (s, 2H, SCH_2), 3.12 (s, 1H, OH), 2.32 (m, 1H, CH_2-CH_2 / $CH_2-CH-CH_2$), 2.14 (ddd, $J=2.4$ Hz, $J=3.6$ Hz, $J=13.6$ Hz, 1H, *dia 2*), 2.05 (dtd, $J=2.4$ Hz, $J=4.1$ Hz, $J=13.3$ Hz, 1H, *dia 2*), 1.88 (dt, $J=4.1$ Hz, $J=13.8$ Hz, 1H, CH_2-CH_2 / $CH_2-CH-CH_2$), 1.51 – 1.69, 1.40 – 1.50 (m, 6H, CH_2-CH_2 / $CH_2-CH-CH_2$), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3 , *dia 2*), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.27 (td, $J=3.3$ Hz, $J=13.5$ Hz, 1H, CH_2-CH_2 / $CH_2-CH-CH_2$), 0.95 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.86 (s, 3H, $C(CH_3)_2$, *dia 2*), 0.80 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) **Cis diastereoisomer (major, dia1):** 213.0 ($C=S$), 207.4 ($C=O$), 137.6 ($CH=CH_2$), 115.8 ($CH=CH_2$), 79.3 (COH), 70.4 (OCH_2), 41.5 (SCH_2), 40.0 (CH), 35.8, 35.0, 34.3 (3 x CH_2), 32.3 ($C(CH_3)_2$), 30.1 (CH_2), 29.7, 18.2 ($C(CH_3)_2$), 13.5 (CH_2CH_3).

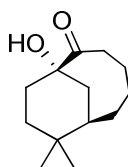
Trans diastereoisomer (minor, dia 2): 214.1 ($C=S$), 204.7 ($C=O$), 138.0 ($CH=CH_2$), 116.1 ($CH=CH_2$), 78.6 (COH), 70.7 (OCH_2), 41.6 (SCH_2), 42.2 (CH), 36.1, 34.9 (3 x CH_2), 32.2 ($C(CH_3)_2$), 31.8 (CH_2), 29.1, 18.4 ($C(CH_3)_2$), 13.8 (CH_2CH_3).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3490 (OH), 1719 ($C=O$), 1228, 1053 ($C=S$, $C-O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{16}H_{26}O_3S_2$ 330.1324, found: 330.1321.

1-Hydroxy-8,8-dimethyl-bicyclo[5.3.1]undecan-2-one

VII-21

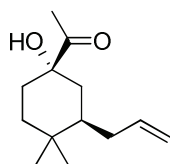


$C_{13}H_{22}O_2$
 $M = 210.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-A, the reaction was carried out using xanthate VII-19-cis (30 mg, 0.09 mmol), and DLP (15 mol%), giving crude cyclic compound VII-20 . Crude VII-20 was then transformed following general procedure 4-G, giving crude compound VII-21 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (8/2).
Yield:	53 % (over two steps)
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	3.12 (ddd, $J=3.9 \text{ Hz}$, $J=11.5 \text{ Hz}$, $J=13.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.43 (td, $J=2.8 \text{ Hz}$, $J=14.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.18 – 2.25 (m, 2H), 1.94 – 2.08 (m, 2H), 1.82 – 1.94 (m, 2H), 1.6 – 1.8 (m, 2H), 1.52 – 1.60 (m, 1H), 1.25 – 1.50 (m, 3H), 1.18 – 1.25 (m, 1H), 1.12 (s, 3H, CH_3), 0.84 (s, 3H, CH_3), 0.64 – 0.76 (m, 1H).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	212.8 (C=O), 74.5 (C-OH), 42.4 (CH), 36.4 (CH_2), 32.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 31.8, 31.4, 31.1, 29.1 (4 x CH_2), 28.3 (CH_3), 27.4 (CH_2), 27.3 (CH_3), 24.2 (CH_2).
IR ν (cm^{-1}) (CCl ₄)	3589 (OH), 1709 (C=O).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{13}H_{22}O_2$ 210.1620, found: 210.1625.

1-(3-Allyl-1-hydroxy-4,4-dimethyl-cyclohexyl)-ethanone

VII-22



$C_{13}H_{22}O_2$
 $M = 210.31 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-B, the reaction was carried out using xanthate VII-19-cis (100 mg, 0.3 mmol), giving crude VII-22 mixed with bicyclic compound VII-21 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (8/2).
Yield:	63 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.69 (dddd, $J=5.3\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$, $J=9.4\text{Hz}$, $J=13.8\text{Hz}$, $CH=CH_2$), 4.93 – 5.00 (m, 2H, $CH=CH_2$), 2.36 – 2.44 (m, 1H, $CH_2CH_2C_qCH_2CHCH_2$), 2.34 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, $CH_2CH_2C_qCH_2$), 1.88 (dt, $J=4.2\text{Hz}$, $J=13.4\text{Hz}$, 1H, CH_2CH_2), 1.68 – 1.77 (m, 1H, CH_2CH_2), 1.58 – 1.68 (m, 2H, $CH_2CH_2C_qCH_2CHCH_2$), 1.42 – 1.48 (m, 2H, OH, $CH_2CH_2C_qCH_2CHCH_2$), 1.28 – 1.37 (m, 2H, $CH_2CH_2C_qCH_2CHCH_2$), 1.01 (s, 3H, CH_3), 0.87 (s, 3H, CH_3).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	212.6 ($C=O$), 138.0 ($CH=CH_2$), 115.8 ($CH=CH_2$), 78.6 (COH), 40.2 ($CHC(Me)_2$), 36.2 ($C(OH)CH_2CH$), 34.9 ($CH_2C_qCHCH_2$), 34.6 ($CH_2C_qCHCH_2$), 32.5 ($C(CH_3)_2$), 29.98 ($CH_2CH_2C(OH)$), 29.92, 23.7, 18.5 (CH_3CO , $C(CH_3)_2$).
IR ν (cm^{-1}) (CCl ₄)	1712 ($C=O$)
HRMS (EI+)	calcd for $C_{13}H_{22}O_2$ 210.1620, found: 210.1614.

GENERAL PROCEDURE 7-D: 1,4 ADDITION OF ORGANOCUPRATE¹⁷⁴

To a solution of **CuBr.Me₂S** (0.1n mmol) and **HMPA** (2n mmol) in distilled **THF** (1.5n mL) was added dropwise, a solution of **organomagnesium reagent** (2n mmol) under a nitrogen atmosphere at - 40 °C. After 30 min, **2-methyl-2-cyclohexenone** (26.7 mmol) and **TMSCl** (2n mmol) were added. After stirring for 1 h at - 40 °C, **triethylamine** (1.9n mmol) was added, followed by **water** (2n mL). The mixture was extracted 3 times with

¹⁷⁴ Verstegen-Haaksma, A. A.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10073.

diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, dried and evaporated, giving crude silyl enol ether.

***MODIFIED GENERAL PROCEDURE 7-D: 1,4 ADDITION OF
ORGANOCUPRATE¹⁷⁴***

To a solution of **CuBr.Me₂S** (1.6n mmol) in distilled **THF** (3n mL) was added under a nitrogen atmosphere a solution of **organomagnesium reagent** (1.5n mmol) at -100 °C. After 15 min at -100 °C a mixture of **2-methyl-2-cyclohexenone** (n mmol) and **TMSCl** (2n mmol) in **THF** (0.75n mL) was added dropwise in 30 min. After 1.5 h **HMPA** (n mmol) and **triethylamine** (1.9n mmol) were added. **Water** was then added, and the mixture was extracted 3 times with petroleum ether. The combined organic layers were washed with water, dried and evaporate, giving crude silyl enol ether.

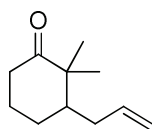
***GENERAL PROCEDURE 7-E: CLEAVAGE OF THE SILYL ETHER AND
SUBSEQUENT ALKYLATION¹⁷⁵***

To a solution of the above **silyl enol ether** (n mmol) in **THF** (6.5n mL) and cooled at 0 °C was rapidly added a solution of **methyllithium** (1.2n mmol). The resulting solution was stirred for 15 min, then cooled at -78 °C. A solution of **methyl iodide** (5n mmol) in **HMPA** (n mL) was then quickly added. The resulting mixture was allowed to stir with gradual warming to room temperature (about 30 min), and was then diluted with diethyl ether and washed with water and brine. The organic layer was dried, and concentrated, to give crude 2,2-dimethyl-cyclohexanone.

¹⁷⁵ Solé D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5461

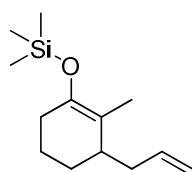
3-Allyl-2,2-dimethyl-cyclohexanone

VII-23



$C_{11}H_{18}O$
 $M = 166.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following modified general procedure 7-D, the reaction was carried out using **2-methyl-2-cyclohexenone** (3.5 g, 31.8 mmol), and **allylmagnesium bromide (1M in THF)**, giving crude silyl enol ether (5.8 g, 26 mmol, 82 %).



RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz):

144.3 ($C=COTMS$), 137.8 ($CH=CH_2$), 115.5 ($CH=CH_2$), 114.8 ($C=COTMS$), 38.6 ($CH-C=C$), 37.6, 30.4, 27.0, 20.2 (4 x CH_2), 14.4 ($CH_3C=C$), 0.61 ($Si(CH_3)_3$)

The **silyl enol ether** (5.8 g, 26 mmol) was then transformed following general procedure 7-E, giving crude compound **VII-23**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).

Yield: 55 %

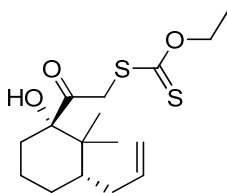
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.70 (dddd, $J=5.7 \text{ Hz}$, $J=8.5 \text{ Hz}$, $J=10.1 \text{ Hz}$, $J=16.9 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2=CH$), 4.95 – 5.2 (m, 2H, $CH_2=CH$), 2.46 (ddd, $J=6.0 \text{ Hz}$, $J=11.7 \text{ Hz}$, $J=14.0$, 1H, $CH_{2(ax)}-C=O$), 2.32 – 2.32 (m, 2H, $CH_{2(eq)}-C=O$, $CH_2-CH=CH_2$), 1.90 – 1.98 (m, 1H, $CH_2CH_2CHCH_2$), 1.76 – 1.87 (m, 2H, $CH_2CH_2CHCH_2$), 1.38 – 1.62 (m, 3H, $CH_2CH_2CHCH_2$), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz) 215.7 ($C=O$), 137.5 ($CH=CH_2$), 115.9 ($CH=CH_2$), 48.7 ($C(CH_3)_2$), 47.3 ($CH-C(Me)_2$), 37.9, 34.4, 25.7, 24.8 (4 x CH_2), 22.9 (CH_3), 19.9 (CH_3).

IR v (cm^{-1}) (CCl_4) 1709 ($C=O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{11}H_{18}O$ 166.1358, found: 166.1364.

Dithiocarbonic acid [2-(3-allyl-1-hydroxy-2,2-dimethyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester ethyl ester VII-24

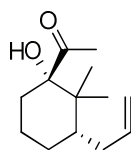


$C_{16}H_{26}O_3S_2$
 $M = 330.51 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using VII-23 (558 mg, 3.4 mmol). The adduct obtained was then transformed following general procedure 5-C, using potassium O-ethylxanthate , to give crude xanthate VII-24 as a 95 to 5 mixture of two diastereoisomers.
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/dichloromethane (1/1).
Yield:	58 % (over 3 steps)
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.70 (m, 1H, CH ₂ =CH), 4.98 (m, 2H, CH ₂ =CH), 4.64 (q, J= 7.1 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 4.58 (d, J=18.0 Hz, 1H, SCH ₂), 4.25 (d, J=18.0 Hz, 1H, SCH ₂), 2.27 (m, 1H, CH ₂ CH=CH ₂), 2.12 (m, 1H, CHC(Me) ₂), 2.00 (s, 1H, OH), 1.86 – 1.93 (m, 1H, CH ₂ COH), 1.61 – 1.72 (m, 2H, CH ₂ CH=CH ₂ and CH ₂ CH ₂ CH), 1.52 – 1.61 (m, 3H, CH ₂ COH and CH ₂ CH ₂ CH), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃), 1.02 – 1.15 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CH), 0.97 (s, 3H, C(CH ₃) ₂), 0.91 (s, 3H, C(CH ₃) ₂).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	214.1 (C=S), 206.7 (C=O), 138.7 (CH=CH ₂), 115.3 (CH=CH ₂), 83.4 (COH), 70.5 (OCH ₂), 45.3 (SCH ₂), 41.5 (C(CH ₃) ₂), 41.3 (CH), 34.9 (CH ₂ -CH=CH ₂), 33.6 (CH ₂ COH), 25.8 (CH ₂ CH ₂ CH), 22.4 (C(CH ₃) ₂), 20.8 (CH ₂ CH ₂ CH), 16.1 (C(CH ₃) ₂), 13.8 (CH ₂ CH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3623 (OH), 1714 (C=O), 1224, 1053 (C=S, C-O).
HRMS (EI ⁺)	calcd for C ₁₆ H ₂₆ O ₃ S ₂ 330.1324, found: 330.1317.

1-(-3-Allyl-1-hydroxy-2,2-dimethyl-cyclohexyl)-ethanone

VII-25



$C_{13}H_{22}O_2$
 $M = 210.31 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

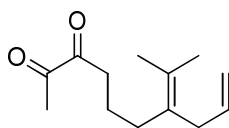
Reaction:	Following general procedure 4-G, the reaction was carried out using xanthate VII-24 (66 mg, 0.2 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution dichloromethane.
Yield:	90 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.66 – 5.76 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.92 – 5.0 (m, 2H, $CH=CH_2$), 3.64 (s, 1H, OH), 2.26 (s, 3H, CH_3CO), 2.23 – 2.30 (m, 1H, $(CH_2)_3-CH-CH_2$), 1.50 – 1.90 (m, 7H, $(CH_2)_3-CH-CH_2$), 1.12 – 1.20 (m, 1H, $(CH_2)_3-CH-CH_2$), 0.87 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.95 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	214.0 ($C=O$), 139.0 ($CH=CH_2$), 115.2 ($CH=CH_2$), 82.6 (COH), 42.4 (CH), 40.5 ($C(CH_3)_2$), 34.8 (CCH_2C), 32.7 (CCH_2C), 28.7 (CH_3CO), 25.3 (CCH_2C), 23.2 ($(CH_3)_2C$), 20.4 (CCH_2C), 17.3 ($(CH_3)_2C$).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3626, 3461 (OH), 1713 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{13}H_{22}O_2$ 210.1620, found: 210.1625.

**GENERAL PROCEDURE 7-F: RADICAL FRAGMENTATION OF THE
CYCLOHEXANE.**

A solution of **xanthate** (n mmol) in **chlorobenzene** (10n ml), was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **Dilauroyl peroxide** was then added by portion of 10% every 20 minutes, until the reaction is over. The solvent was then removed *in vacuo*, giving crude vicinal diketone.

7-Isopropylidene-dec-9-ene-2,3-dione

VII-26

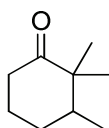


$C_{13}H_{20}O_2$
 $M = 208.30 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

- Reaction: Following general procedure 7-F, the reaction was carried out using xanthate **VII-24** (165 mg, 0.5 mmol).
- Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).
- Yield: 45 %
- RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.73 (tdd, $J=6.4 \text{ Hz}$, $J=10.0 \text{ Hz}$, $J=16.6 \text{ Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 4.93 – 5.01 (m, 2H, $CH=CH_2$), 2.76 (d, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H, $CH_2-CH=CH_2$), 2.71 (t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CO), 2.32 (s, 3H, CH_3CO), 2.04 (m, 2H, $CH_2C=C(Me)_2$), 1.65 (s, 3H, $C=C(CH_3)_2$), 1.67 (s, 3H, $C=C(CH_3)_2$), 1.62 – 1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 199.4 ($C=O$), 197.6 ($C=O$), 136.5 ($CH=CH_2$), 128.9, 127.4 ($C_q=C_q(Me)_2$), 114.6 ($CH=CH_2$), 36.6, 35.4 (CH_2CO , $CH_2CH=CH_2$), 31.5 ($CH_2CH_2C=C(Me)_2$), 23.8 (CH_3CO), 21.9 ($CH_2CH_2CH_2$), 20.5, 20.4 ($C=C(CH_3)_2$).
- IR ν (cm^{-1}) (CCl₄) 1716 ($C=O$).
- HRMS (EI+) calcd for $C_{13}H_{20}O_2$ 208.1463, found: 208.1470.

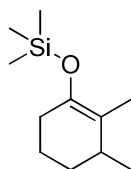
2,2,3-Trimethyl-cyclohexanone

VII-27a



$C_9H_{16}O$
 $M = 140.22 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

- Reference: Chapuis, C.; Brauchli, R.; Thommen, W. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 535.
- Reaction: Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using **2-methyl-2-cyclohexenone** (1.1 mL, 10 mmol), and **methylmagnesium bromide (1.4M in THF)**, giving crude silyl enol ether (1.22 g, 6.2 mmol).



RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz):

143.2 ($\text{C}=\text{COTMS}$), 116.4 ($\text{C}=\text{COTMS}$), 35.6 ($\text{CH}-\text{C}=\text{C}$), 31.3, 30.5, 20.4 (3 x CH_2), 19.9 (CH_3CH) 14.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 0.64 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

The **silyl enol ether** (1.22 g, 6.2 mmol) was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound **VII-27a**.

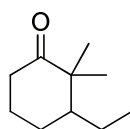
Purification: None

Yield: 59 %

Product described in the literature.

3-Ethyl-2,2-dimethyl-cyclohexanone

VII-27b



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$
 $M = 154.25 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reference: Chapuis, C.; Brauchli, R.; Thommen, W. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 535.

Reaction: Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using **2-methyl-2-cyclohexenone** (1.1 mL, 10 mmol), and **ethylmagnesium bromide (1M in THF)**, giving crude silyl enol ether.

The **silyl enol ether** (10 mmol) was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound **VII-27b**.

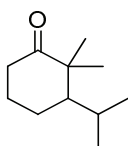
Purification: None

Yield: 75 %

Product described in the literature.

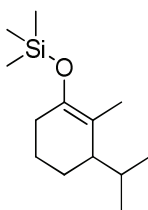
3-Isopropyl-2,2-dimethyl-cyclohexanone

VII-27c



$C_{11}H_{20}O$
 $M = 168.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction: Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using **2-methyl-2-cyclohexenone** (1.1 mL, 10 mmol), and **isopropylmagnesium bromide (2M in THF)**, giving crude silyl enol ether.



RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz):

145.0 ($C=COTMS$), 114.9 ($C=COTMS$), 44.4 ($CH-C=C$), 30.8, 28.3, 21.0 (3 x CH_2), 22.3, 22.2 ($CH(CH_3)_2$), 16.1 ($CH(CH_3)_2$), 13.8 ($CH_3C=C$), 0.63 ($Si(CH_3)_3$)

The **silyl enol ether** was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound **VII-27c**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).

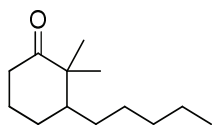
Yield: 80 %

RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.5 (dt, $J=6.3\text{Hz}$, $J=13.4\text{Hz}$, 1H, CH_2CO), 2.22 – 2.28 (m, 1H, CH_2CO), 2.00 – 2.07 (m, 1H, CH_2-CH_2), 1.95 (dtd, $J=1.0\text{Hz}$, $J=7.0\text{Hz}$, $J=13.8\text{Hz}$, 1H, CH_2-CH_2), 1.44 – 1.68 (m, 3H, $CH_2-CH_2-CH-CH$), 1.27 – 1.32 (m, 1H, $CH_2-CH_2-CH-CH$), 1.09 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.07 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.92 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.89 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, $CH(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz) 216.0 ($C=O$), 52.7 ($CHCH(CH_3)_2$), 50.0 ($C_q(Me)_2$), 38.2 (CH_2CO), 26.8 ($CH(CH_3)_2$), 25.8 (CH_2-CH_2), 24.8 (CH_3), 22.7 (CH_3), 21.3 (CH_2-CH_2), 20.7 (CH_3), 19.1 (CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1709 ($C=O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{11}H_{20}O$ 168.1514, found: 168.1518.

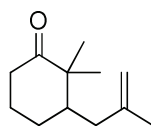
2,2-Dimethyl-3-pentyl-cyclohexanone**VII-27d**

$C_{13}H_{24}O$
 $M = 196.33 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	<p>Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using 2-methyl-2-cyclohexenone (1.1 mL, 10 mmol), and pentylmagnesium bromide (2M in THF), giving crude silyl enol ether.</p> <p>The silyl enol ether was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound VII-27d.</p>
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).
Yield:	65 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2.49 (ddd, $J=6.1\text{Hz}$, $J=12.0\text{Hz}$, $J=13.9\text{Hz}$, 1H, CH_2CO), 2.26 – 2.33 (m, 1H, CH_2CO), 1.93 – 2.02 (m, 1H, CH_2-CH_2), 1.84 – 1.90 (m, 1H, CH_2-CH_2), 1.53 – 1.65 (m, 1H, CH_2-CH_2-CH -pentyl), 1.52 – 1.35 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH-(CH_2)_4$), 1.10 – 1.35 (m, 6H, $CH_2-CH_2-CH-(CH_2)_4$), 1.10 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.01 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.88 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, $(CH_2)_4CH_3$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	216.6 ($C=O$), 49.0 ($C_q(Me)_2$), 47.8 (CH -pentyl), 38.0 (CH_2CO), 32.0, 29.6, 27.9, 26.1, 25.2, 22.6 ($(CH_2)_2-CH-(CH_2)_4$), 22.8, $C(CH_3)_2$, 19.9 ($C(CH_3)_2$), 14.0 ($(CH_2)_4CH_3$).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	1708 ($C=O$).
HRMS (EI $^{+}$)	calcd for $C_{13}H_{24}O$ 196.1827, found: 196.1822.

2,2-Dimethyl-3-(2-methyl-allyl)-cyclohexanone

VII-27e

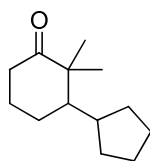


$C_{12}H_{20}O$
 $M = 180.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	<p>Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using 2-methyl-2-cyclohexenone (1.1 mL, 10 mmol), and methallylmagnesium bromide (0.5M in THF), giving crude silyl enol ether.</p> <p>The silyl enol ether was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound VII-27f.</p>
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (95/5).
Yield:	19 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	<p>4.69 (s, 1H, C=CH₂), 4.61 (s, 1H, C=CH₂), 2.42 (ddd, J=6.2Hz, J=11.9Hz, J=13.9Hz, 1H, CH_{2(ax)}-C=O), 2.23 (dtd, J=1.3Hz, J=4.8Hz, J=13.9Hz, 1H, CH_{2(eq)}-C=O), 2.1 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.84 – 1.94 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.79 (dd, J=11.3Hz, J=13.5Hz, 1H, CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.69 – 1.76 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.60 (s, 3H, CH₃-C=CH₂), 1.44 – 1.58 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.29 – 1.41 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH-CH₂), 1.06 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, CH₃).</p>
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	<p>215.6 (C=O), 143.6 (C_q=CH₂), 112.0 (CH=CH₂), 48.5 (C(CH₃)₂), 44.9 (CH-C_q(Me)₂), 38.3, 37.7 (CH₂CO, CH₂-C=CH₂), 25.4, 24.8 (CH₂-CH₂-CH), 22.7 (C(CH₃)₂), 21.7 (CH₃C=CH₂), 19.7 (C(CH₃)₂).</p>
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1709 (C=O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₁₂ H ₂₀ O 180.1514, found: 180.1521.

3-Cyclopentyl-2,2-dimethyl-cyclohexanone

VII-27f

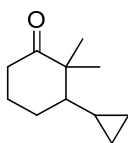


$C_{13}H_{22}O$
 $M = 194.31 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

- Reaction:** Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using **2-methyl-2-cyclohexenone** (1.1 mL, 10 mmol), and **cyclopentylmagnesium bromide (2M in THF)**, giving crude silyl enol ether.
 The **silyl enol ether** was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound **VII-27g**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (97/3).
- Yield:** 55 %
- RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)** 2.45 – 2.55 (m, 1H, $CH_{2(ax)}-C=O$), 2.23 – 2.32 (m, 1H, $CH_{2(eq)}-C=O$), 1.90 – 2.08 (m, 2H), 1.24 – 1.80 (m, 10H), 1.18 – 1.35 (m, 2H) ($CH_2CH_2CHCH(CH_2)_4$), 1.06 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz)** 216.3 ($C=O$), 50.9 ($CHC_q(Me)_2$), 49.9 ($C_q(Me)_2$), 39.9 ($CH(CH_2)_4$), 38.0 (CH_2CO), 33.7, 29.2, 25.9, 25.6, 24.6, 23.1 ($CH_2-CH_2CH-CH(CH_2)_4$), 23.3 (CH_3), 21.0 (CH_3).
- IR ν (cm $^{-1}$) (CCl₄)** 1706 ($C=O$).
- HRMS (EI+)** calcd for $C_{13}H_{22}O$ 194.1671, found: 194.1662.

3-Cyclopropyl-2,2-dimethyl-cyclohexanone

VII-27g

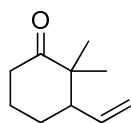


$C_{11}H_{18}O$
 $M = 166.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using 2-methyl-2-cyclohexenone (1.1 mL, 10 mmol), and cyclopropylmagnesium bromide (0.5M in THF) , giving crude silyl enol ether. The silyl enol ether was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound VII-27i .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (97/3).
Yield:	26 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2.38 (ddd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=10.7\text{Hz}$, $J=14.0\text{Hz}$, 1H, $CH_{2(ax)}-C=O$), 2.23 (dtd, $J=0.9\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$, $J=14.0\text{Hz}$, 1H, $CH_{2(eq)}-C=O$), 1.87 – 1.96 (m, 1H, $COCH_2-CH_2-CH_2$), 1.73 – 1.82 (m, 1H, $COCH_2-CH_2-CH_2$), 1.48 – 1.70 (m, 2H, $COCH_2-CH_2-CH_2$), 1.12 (s, 3H, CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3), 0.67 (dt, $J=3.8\text{Hz}$, $J=9.5\text{Hz}$, $CH(CH_2)_2$), 0.46 – 0.62 (m, 2H, $CH-CH(CH_2)_2$), 0.31 – 0.39 (m, 1H, $CH(CH_2)_2$), 0.13 (td, $J=4.6\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$, 1H, $CH(CH_2)_2$), -0.10 (td, $J=4.9\text{Hz}$, $J=14.8\text{Hz}$, 1H, $CH(CH_2)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	216.0 ($C=O$), 53.1 ($CHC_q(Me)_2$), 49.8 ($C_q(Me)_2$), 37.5 (CH_2CO), 27.0, 24.8 ($COCH_2-CH_2-CH_2$), 23.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 11.8 ($CH(CH_2)_2$), 7.19 ($CH(CH_2)_2$), 2.14 ($CH(CH_2)_2$).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1709 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{11}H_{18}O$ 166.1358, found: 166.1358.

2,2-Dimethyl-3-vinyl-cyclohexanone

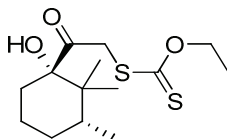
VII-27h



$C_{10}H_{16}O$
 $M = 152.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	<p>Following general procedure 7-D, the reaction was carried out using 2-methyl-2-cyclohexenone (1.1 mL, 10 mmol), and vinylmagnesium bromide (1M in THF), giving crude silyl enol ether.</p> <p>The silyl enol ether was then transformed following general procedure 7-E, yielding compound VII-27e.</p>
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).
Yield:	50 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.77 (ddd, $J=8.5\text{Hz}$, $J=10.5\text{Hz}$, $J=16.9 \text{ Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 5.00 – 5.08 (m, 2H, $CH=CH_2$), 2.5 (ddd, $J=6.2\text{Hz}$, $J=12.2\text{Hz}$, $J=14.0\text{Hz}$, 1H, CH_2CO), 2.30 (ddd, $J=1.2\text{Hz}$, $J=4.5\text{Hz}$, $J=14.0\text{Hz}$, 1H, CH_2CO), 2.13 – 2.21 (m, 1H, CH_2-CH_2-CH), 1.96 – 2.05 (m, 1H, CH_2-CH_2-CH), 1.60 – 1.82 (m, 3H, CH_2-CH_2-CH), 1.06 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.03 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	215.6 ($C=O$), 137.6 ($CH=CH_2$), 116.4 ($CH=CH_2$), 52.5 ($CHC_q(Me)_2$), 48.0 ($C_q(Me)_2$), 37.8 (CH_2CO), 27.2 (CH_2-CH_2), 25.2 (CH_2-CH_2), 23.0 (CH_3), 20.2 (CH_3).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	1709 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{10}H_{16}O$ 152.1201, found: 152.1201.

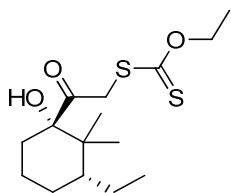
Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(1-hydroxy-2,2,3-trimethyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester VII-28a



$C_{14}H_{24}O_3S_2$
 $M = 304.47 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

- Reaction:** Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **VII-27a** (420 mg, 3 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate**, to give crude **VII-28a**.
- Purification:** Crude washed with cold petroleum ether/diethyl ether
- Yield:** 70 %
- RMN 1H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.63 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, OCH₂CH₃), 4.58 (d, $J = 18.0 \text{ Hz}$, 1H, SCH₂), 4.25 (d, $J = 18.0 \text{ Hz}$, 1H, SCH₂), 2.22 (m, 1H, CHC(Me)₂), 2.00 (s, 1H, OH), 1.84 – 1.91 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.50 – 1.72 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂), 1.42 – 1.50 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.42 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH₂CH₃), 1.16 – 1.26 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 0.92 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.90 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.83 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CHCH₃).
- RMN ^{13}C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.1 (C=S), 206.9 (C=O), 83.4 (COH), 70.4 (OCH₂), 45.3 (SCH₂), 41.4 (C(CH₃)₂), 35.7 (CH), 33.6 (CH₂COH), 29.4 (CH₂CH₂CH), 22.4 (C(CH₃)₂), 21.1 (CH₂CH₂CH), 16.0 (C(CH₃)₂), 15.1 (CH₃-CH), 13.8 (CH₂CH₃).
- IR ν** (cm⁻¹) (CCl₄) 3624, 3494 (OH), 1716 (C=O), 1224, 1053 (C=S, C-O).
- HRMS** (EI+) calcd for C₁₄H₂₄O₃S₂ 304.1167, found: 304.1168.

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(3-ethyl-1-hydroxy-2,2-dimethyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester **VII-28b**



$C_{15}H_{26}O_3S_2$
 $M = 318.50 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction: Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **VII-27b** (1.13 g, 7.3 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate**, to give crude **VII-28b**.

Purification: Crude washed with cold petroleum ether/diethyl ether

Yield: 70 %

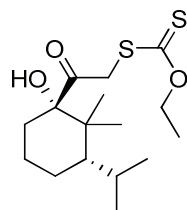
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.63 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, OCH₂CH₃), 4.58 (d, $J = 18.1 \text{ Hz}$, 1H, SCH₂), 4.24 (d, $J = 18.1 \text{ Hz}$, 1H, SCH₂), 2.02 (s, 1H, OH), 1.83 – 1.91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.68 – 1.76 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.45 – 1.68 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.41 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH₂CH₃), 1.16 – 1.26 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.00 – 1.10 (m, 1H, CHCH₂CH₃), 0.93 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.87 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.84 – 0.90 (m, 4H, CHCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.1 (C=S), 206.8 (C=O), 83.4 (COH), 70.4 (OCH₂), 45.4 (SCH₂), 43.6 (CH), 41.7 (C(CH₃)₂), 33.5 (CH₂COH), 25.4 (CH₂CH₂CH), 22.7 (CHCH₂CH₃), 22.2 (C(CH₃)₂), 20.9 (CH₂CH₂CH), 15.9 (C(CH₃)₂), 13.7 (OCH₂CH₃), 13.3 (CHCH₂CH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3623, 3496 (OH), 1716 (C=O), 1224, 1053 (C=S, C-O).

HRMS (EI⁺) calcd for C₁₅H₂₆O₃S₂ 318.1324, found: 318.1314.

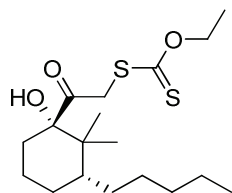
Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(1-hydroxy-3-isopropyl-2,2-dimethyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester VII-28c



$C_{16}H_{28}O_3S_2$
 $M = 332.52 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using VII-27c (723 mg, 4.3 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using potassium O-ethylxanthate , to give crude VII-28c .
Purification:	Crude washed with cold petroleum ether/diethyl ether
Yield:	74 %
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	4.63 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 4.58 (d, $J = 18.3 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2), 4.24 (d, $J = 18.1 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2), 2.06 (dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.91 (s, 1H, OH), 1.80 – 1.90 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.68 – 1.76 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.44 – 1.65 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.42 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), 1.15 – 1.28 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 0.94 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 0.91 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.82 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, $CH(CH_3)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz)	214.1 ($C=S$), 206.7 ($C=O$), 83.5 (COH), 70.4 (OCH_2), 45.53 (CH), 45.48 (SCH_2), 42.8 ($C(CH_3)_2$), 33.9 (CH_2COH), 25.5, 25.3, 22.2 ($C(CH_3)_2$, $CH(CH_3)_2$), 21.35, 21.30 (CH_2CH_2), 19.2, 16.6 ($C(CH_3)_2$, $CH(CH_3)_2$), 13.8 (CH_2CH_3).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	3623, 3424 (OH), 1718 ($C=O$), 1223, 1053 ($C=S$, $C-O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{16}H_{28}O_3S_2$ 332.1480, found: 332.1476.

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-3-pentyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester VII-28d



$C_{18}H_{32}O_3S_2$
 $M = 360.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White solid

Reaction: Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **VII-27d** (809 mg, 4.1 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate**, to give crude **VII-28d**.

Purification: Crude washed with cold petroleum ether

Yield: 72 %

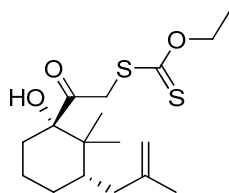
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.64 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 4.59 (d, $J = 18.3 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2), 4.24 (d, $J = 18.0 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2), 1.99 (s, 1H, OH), 1.92 – 2.02 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86 – 1.92 (m, 1H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$), 1.50 – 1.74 (m, 5H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 1.35 – 1.44 (m, 1H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 1.42 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), 1.00 – 1.32 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 0.93 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 – 0.96 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.0 ($\text{C}=\text{S}$), 206.8 ($\text{C}=\text{O}$), 83.4 (COH), 70.4 (OCH_2), 45.4 (SCH_2), 41.6 (CH), 41.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33.5 (CH_2COH), 32.2, 30.0, 28.3, 26.2, 22.6, 20.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_4$), 22.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 15.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.0 ($(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 13.7 (OCH_2CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl₄) 3624 (OH), 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 1224, 1053 ($\text{C}=\text{S}$, $\text{C}-\text{O}$).

HRMS (EI⁺) calcd for $C_{18}H_{32}O_3S_2$ 360.1793, found: 360.1802.

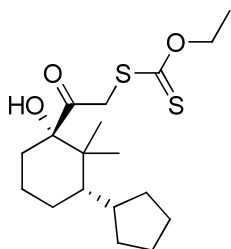
Dithiocarbonic acid ethyl ester {2-[1-hydroxy-2,2-dimethyl-3-(2-methyl-allyl)-cyclohexyl]-2-oxo-ethyl} ester **VII-28e**



$C_{17}H_{28}O_3S_2$
 $M = 344.53 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using VII-27e (328 mg, 1.8 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using potassium O-ethylxanthate , to give crude VII-28e .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (93/7).
Yield:	37 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.70 (s, 1H, C=CH ₂), 4.63 (s, 1H, C=CH ₂), 4.62 (q, J= 6.9 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 4.58 (d, J=18.2 Hz, 1H, SCH ₂), 4.24 (d, J=18.0 Hz, 1H, SCH ₂), 2.21 – 2.29 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCH ₂), 2.09 – 2.15 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCH ₂), 2.12 (s, 1H, OH), 1.87 – 1.92 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCH ₂), 1.65 – 1.70 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCH ₂), 1.67 (s, 3H, CH ₃ -C=CH ₂), 1.50 – 1.63 (m, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCH ₂), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃), 0.98 – 1.08 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHCH ₂), 0.94 (s, 3H, C(CH ₃) ₂), 0.89 (s, 3H, C(CH ₃) ₂).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	214.0 (C=S), 206.7 (C=O), 144.9 (Cq=CH ₂), 111.5 (CH=CH ₂), 83.4 (COH), 70.4 (OCH ₂), 45.3 (SCH ₂), 41.4 (C(CH ₃) ₂), 39.0 (CH ₂ Cq=CH ₂), 38.7 (CH), 33.5 (CH ₂ -COH), 25.7 (CH ₂ CH ₂ CH), 22.12, 22.07 (C(CH ₃) ₂ , CH ₃ C=CH ₂), 20.8 (CH ₂ CH ₂ CH), 15.9 (C(CH ₃) ₂), 13.7 (CH ₂ CH ₃).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3623, 3495 (OH), 1715 (C=O), 1223, 1053 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₁₇ H ₂₈ O ₃ S ₂ 344.1480, found: 344.1474.

Dithiocarbonic acid [2-(3-cyclopentyl-1-hydroxy-2,2-dimethyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester ethyl VII-28f



$C_{18}H_{30}O_3S_2$
 $M = 358.56 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction: Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **VII-27f** (742 mg, 3.8 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate**, to give crude **VII-28f**.

Purification: Brominated compound was simply filtered.

Yield: 65 %

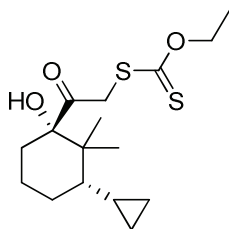
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.64 (q, J=7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.58 (d, J=18.1 Hz, 1H, SCH₂), 4.26 (d, J=18.0 Hz, 1H, SCH₂), 2.21 (td, J=3.5Hz, J=12.7Hz, 1H, CH₂COH), 1.91 (s, 1H, OH), 1.84 – 1.92 (m, 2H, CH₂COH, (CH₂)₂CHCH(CH₂)₄), 1.67 – 1.76 (m, 1H, (CH₂)₂CHCH(CH₂)₄), 1.45 – 1.64 (m, 8H, (CH₂)₂CHCH(CH₂)₄), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.17 – 1.32 (m, 4H, (CH₂)₂CHCH(CH₂)₄), 0.96 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.93 (s, 3H, C(CH₃)₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.0 (C=S), 206.7 (C=O), 83.6 (COH), 70.4 (OCH₂), 45.5 (SCH₂), 44.1 (CHC(Me)₂), 42.6 (C(CH₃)₂), 39.5 (CH(CH₂)₄), 33.9 (CH₂), 33.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.9 (CH₂), 24.7 (CH₂), 23.0 (C(CH₃)₂), 22.9 (CH₂), 21.4 (CH₂), 17.0 (C(CH₃)₂), 13.7 (CH₂CH₃).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3624 (OH), 1715 (C=O), 1223, 1052 (C=S, C-O).

HRMS (EI+) calcd for C₁₈H₃₀O₃S₂ 358.1637, found: 358.1639.

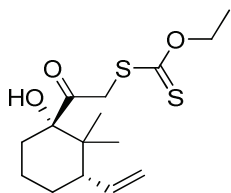
Dithiocarbonic acid [2-(3-cyclopropyl-1-hydroxy-2,2-dimethyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester ethyl ester VII-28g



$C_{16}H_{26}O_3S_2$
 $M = 330.51 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

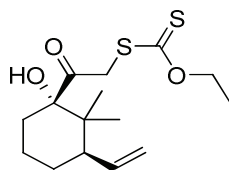
Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using VII-27g (158 mg, 0.95 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using potassium O-ethylxanthate , to give crude VII-28g .
Purification:	Crude washed with cold petroleum ether
Yield:	80 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	4.62 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 4.56 (d, J=18.0 Hz, 1H, SCH ₂), 4.22 (d, J=18.0 Hz, 1H, SCH ₂), 2.09 (s, 1H, OH), 1.87 (dd, J=2.6Hz, J=9.2Hz, 1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.51 – 1.66 (m, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.3 – 1.4 (m, 1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.40 (t, J=7.1Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃), 1.18 – 1.28 (m, 1H, C(Me) ₂ CH), 1.04 (s, 3H, C(CH ₃) ₂), 1.02 (s, 3H, C(CH ₃) ₂), 0.52 – 0.60 (m, 1H, C(Me) ₂ CHCH), 0.44 – 0.52 (m, 1H, C(Me) ₂ CHCH(CH ₂) ₂), 0.29 – 0.37 (m, 1H, C(Me) ₂ CHCH(CH ₂) ₂), 0.17 (dt, J=5.1Hz, J=9.4Hz, 1H, C(Me) ₂ CHCH(CH ₂) ₂), -0.09 (dt, J=5.1Hz, J=9.3Hz, 1H, C(Me) ₂ CHCH(CH ₂) ₂).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	214.0 (C=S), 207.1 (C=O), 83.4 (COH), 70.4 (OCH ₂), 46.9 (CHC(Me) ₂), 45.3 (SCH ₂), 42.7 (C(CH ₃) ₂), 33.3 (CH ₂ C(OH)), 27.1 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(OH)), 23.0 (C(CH ₃) ₂), 20.9 (CH ₂ CH ₂ C(OH)), 16.8 (C(CH ₃) ₂), 13.7 (CH ₂ CH ₃), 12.4 (CHCHC(Me) ₂), 6.8 ((CH ₂) ₂ CHCHC(Me) ₂), 2.4 ((CH ₂) ₂ CHCHC(Me) ₂).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	3624 (OH), 3078 (C-H, cyclopropyl), 1714 (C=O), 1224, 1054 (C=S, C-O).
HRMS (EI+)	calcd for C ₁₆ H ₂₆ O ₃ S ₂ 330.1323, found: 330.1316.

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-3-vinyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester VII-28h-trans



$C_{15}H_{24}O_3S_2$
 $M = 316.48 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

- Reaction:** Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **VII-27h** (440 mg, 2.9 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate**, to give crude **VII-28h**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (93/7).
- Yield:** 34 % (for the mixture **VII-28h-cis** and **VII-28h-trans**)
- RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)** 5.73 – 5.84 (m, 1H, $CH=CH_2$), 4.96 – 5.03 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.64 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.59 (d, $J=18.0$ Hz, 1H, SCH_2), 4.24 (d, $J=18.0$ Hz, 1H, SCH_2), 2.71 – 2.79 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 2.04 (s, 1H, OH), 1.93 (dt, $J=12.9$ Hz, $J=3.4$ Hz, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.48 – 1.72 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.43 – 1.48 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.93 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.92 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).
- RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz)** 214.1 ($C=S$), 206.9 ($C=O$), 139.6 ($CH=CH_2$), 115.7 ($CH=CH_2$), 83.1 (COH), 70.5 (OCH_2), 46.5 (CH), 45.2 (SCH_2), 40.7 ($C(CH_3)_2$), 33.3 (CH_2COH), 26.4 (CH_2CH_2CH), 22.9 ($C(CH_3)_2$), 20.5 (CH_2CH_2CH), 16.7 ($C(CH_3)_2$), 13.8 (CH_2CH_3).
- IR ν (cm $^{-1}$) (CCl₄)** 3621, 3505 (OH), 1713 ($C=O$), 1226, 1053 ($C=S$, $C-O$).
- HRMS (EI $^{+}$)** calcd for $C_{15}H_{24}O_3S_2$ 316.1167, found: 316.1155.

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-3-vinyl-cyclohexyl)-2-oxo-ethyl] ester**VII-28h-cis**

$C_{15}H_{24}O_3S_2$
 $M = 316.48 \text{ g.mol}^{-1}$
 White solid

Reaction: Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using **VII-27h** (440 mg, 2.9 mmol). The adduct thus obtained was then transformed following general procedure 5-C, using **potassium O-ethylxanthate**, to give crude **VII-28h**.

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (93/7).

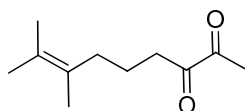
Yield: 34 % (for the mixture **VII-28h-cis** and **VII-28h-trans**)

RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.72 (ddd, $J=8.5\text{Hz}$, $J=10.5\text{Hz}$, $J=16.9\text{Hz}$, 1H, $CH=CH_2$), 5.00 – 5.07 (m, 2H, $CH=CH_2$), 4.63 (q, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 4.58 (d, $J=17.6 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2), 4.20 (d, $J=17.5 \text{ Hz}$, 1H, SCH_2), 2.98 (s, 1H, OH), 2.43 (dd, $J=8.3\text{Hz}$, $J=16.3\text{Hz}$, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 2.12 – 2.28 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.62 – 1.74 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.46 – 1.60 (m, 3H, $CH_2CH_2CH_2CH$), 1.41 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), 1.16 – 1.26 (m, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 0.98 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.89 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 213.8 ($C=S$), 207.6 ($C=O$), 139.1 ($CH=CH_2$), 116.4 ($CH=CH_2$), 84.0 (COH), 70.7 (OCH_2), 46.1 (CH), 44.6 (SCH_2), 39.6 ($C(CH_3)_2$), 30.8 (CH_2COH), 26.8 (CH_2CH_2CH), 22.8 ($C(CH_3)_2$), 20.2 (CH_2CH_2CH), 18.0 ($C(CH_3)_2$), 13.7 (CH_2CH_3).

IR v (cm^{-1}) (CCl₄) 3621, 3505 (OH), 1713 ($C=O$), 1226, 1053 ($C=S$, $C-O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{15}H_{24}O_3S_2$ 316.1167, found: 316.1152.

7,8-Dimethyl-non-7-ene-2,3-dione**VII-29a**

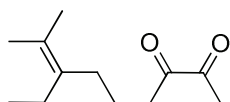
$C_{11}H_{18}O_2$
 $M = 182.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 7-F, the reaction was carried out using xanthate **VII-28a** (150 mg, 0.5 mmol).

Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97/3).
Yield:	74 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	2.69 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.32 (s, 3H, CH_3CO), 2.05 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{Me})_2$), 1.68 (quint, $J=7.5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.59 – 1.63 (m, 9H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	199.3 ($\text{C}=\text{O}$), 197.4 ($\text{C}=\text{O}$), 126.7, 125.3 ($\text{C}_q=\text{C}_q(\text{Me})_2$), 35.1 (CH_2CO), 33.5 ($\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 23.7 (CH_3CO), 21.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.6 ($\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.2 ($\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}(\text{Me})_2$).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1716 ($\text{C}=\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 182.1307, found: 182, 1308.

7-Ethyl-8-methyl-non-7-ene-2,3-dione

VII-29b

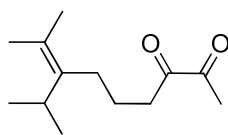


$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$
 $M = 196.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 7-F, the reaction was carried out using xanthate VII-28b (159 mg, 0.5 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (97/3).
Yield:	73 %
RMN ^1H (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	2.71 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.33 (s, 3H, CH_3CO), 1.96 – 2.06 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{=C})\text{CH}_2$), 1.63 – 1.70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.63 (s, 3H, $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (s, 3H, $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (t, $J=7.5\text{Hz}$, CH_2CH_3).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl_3 , 100.6 MHz)	199.4 ($\text{C}=\text{O}$), 197.5 ($\text{C}=\text{O}$), 133.1, 125.2 ($\text{C}_q=\text{C}_q(\text{Me})_2$), 35.4 (CH_2CO), 31.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 25.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 23.7 (CH_3CO), 22.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.3 ($\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.0 ($\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 13.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	1716 ($\text{C}=\text{O}$).
HRMS (EI+)	calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 196.1463, found: 196.1462.

7-Isopropyl-8-methyl-non-7-ene-2,3-dione

VII-29c

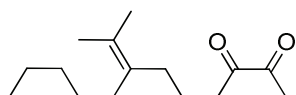


$C_{13}H_{22}O_2$
 $M = 210.31 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 7-F, the reaction was carried out using xanthate VII-28c (166 mg, 0.5 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (97/3).
Yield:	73 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2.85 (sept., J=7.0Hz, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.76 (t, J=7.2 Hz, 2H, CH_2CO), 2.35 (s, 3H, CH_3CO), 1.92 – 1.98 (m, 2H, $CH_2-CH_2-C=C$), 1.66 (s, 3H, $(CH_3)_2C=C$), 1.65 (s, 3H, $(CH_3)_2C=C$), 1.58 – 1.66 (m, 2H, $CH_2-CH_2-C=C$), 0.96 (d, J=6.9Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	199.4 ($C=O$), 197.6 ($C=O$), 136.5, 124.6 ($C_q=C_q(Me)_2$), 36.1 (CH_2CO), 30.1 ($CH(CH_3)_2$), 27.2 ($CH_2-C=C$), 23.8 (CH_3CO), 23.8 ($CH_2CH_2CH_2$), 21.3 ($CH(CH_3)_2$), 20.9 ($C=C(CH_3)_2$), 19.7 ($C=C(CH_3)_2$).
IR ν (cm ⁻¹) (CCl ₄)	1716 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{13}H_{22}O_2$ 210.1620, found: 210.1610.

7-Isopropylidene-dodecane-2,3-dione

VII-29d



$C_{15}H_{26}O_2$
 $M = 238.37 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 7-F, the reaction was carried out using xanthate VII-28d (180 mg, 0.5 mmol).
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97/3).
Yield:	67 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	2.76 (t, J=7.2 Hz, 2H, CH_2CO), 2.33 (s, 3H, CH_3CO), 2.00 – 2.06 (m, 2H, $CH_2C=C(Me)_2$), 1.93 – 1.98 (m, 2H, $CH_2C=C(Me)_2$), 1.62 – 1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.63 (s, 6H, $(CH_3)_2C=C$), 1.22 – 1.36 (m, 6H, $(CH_2)_3CH_3$), 0.89 (t, J=7.0Hz, 3H, CH_2CH_3).

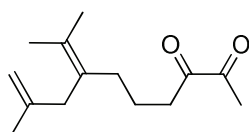
RMN ^{13}C (δ , ppm) 199.4 ($\text{C}=\text{O}$), 197.5 ($\text{C}=\text{O}$), 131.9, 125.6 ($\text{C}_q=\text{C}_q(\text{Me})_2$), 35.4 (CH_2CO), 32.09 ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}(\text{Me})_2$), 32.07 ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}(\text{Me})_2$), 31.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.7 (CH_3CO), 22.6, 22.1 (CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 20.3 ($\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.2 ($\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.1 (CH_2CH_3).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1716 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 238.1933, found: 238.1928.

7-Isopropylidene-9-methyl-dec-9-ene-2,3-dione

VII-29e



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$
 $M = 222.32 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 7-F, the reaction was carried out using xanthate **VII-28e-trans** (86 mg, 0.25 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/diethyl ether (97/3).

Yield: 45 %

RMN ^1H (δ , ppm) 4.71 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.62 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 2.68 – 2.72 (m, 4H, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, CH_2CO), 2.32 (s, CH_3CO), 2.02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 1.69 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$), 1.67 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$), 1.64 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$), 1.6 – 1.7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

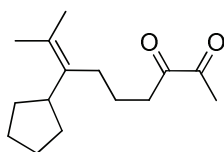
RMN ^{13}C (δ , ppm) 199.4 ($\text{C}=\text{O}$), 197.5 ($\text{C}=\text{O}$), 144.1 ($\text{C}_q=\text{CH}_2$), 129.0, 127.8 ($\text{C}_q=\text{C}_q(\text{Me})_2$), 110.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 40.2 ($\text{CH}_2\text{C}_q=\text{CH}_2$), 35.5 (CH_2CO), 31.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{Me})_2$), 23.7, 22.5 (CH_3CO , $\text{CH}_3\text{C}_q=\text{C}$), 22.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.6, 20.4 ($\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

IR ν (cm^{-1}) (CCl_4) 1716 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 222.1620, found: 222.1622.

7-Cyclopentyl-8-methyl-non-7-ene-2,3-dione

VII-29f



$C_{15}H_{24}O_2$
 $M = 236.35 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction: Following general procedure 7-F, the reaction was carried out using xanthate **VII-28f** (180 mg, 0.5 mmol).

Purification: Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (98/2).

Yield: 64 %

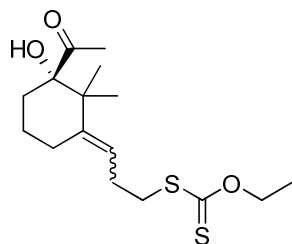
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 2.78 – 2.87 (m, 1H, $CH(CH_2)_4$), 2.75 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, CH_2CO), 2.34 (s, 3H, CH_3CO), 1.90 – 1.96 (m, 2H, $CH_2CH_2C=C$), 1.673 (s, 3H, $CH_3C=C$), 1.668 (s, 3H, $CH_3C=C$), 1.50 – 1.70 (m, 8H, $CH_2CH_2C=C$, $CH(CH_2)_4$), 1.22 – 1.34 (m, 2H, $CH(CH_2)_4$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 199.4 ($C=O$), 197.6 ($C=O$), 133.5, 125.8 ($C_q=C_q(Me)_2$), 42.9 ($CH(CH_2)_4$), 36.0 (CH_2CO), 30.8 ($CH(CH_2)_4$), 28.1 ($CH_2-C=C(Me)_2$), 25.1 ($CH(CH_2)_4$), 23.8 (CH_3CO), 23.7 (CH_2CH_2CO), 20.9 ($C=C(CH_3)_2$), 20.0 ($C=C(CH_3)_2$).

IR ν (cm⁻¹) (CCl₄) 1716 ($C=O$).

HRMS (EI+) calcd for $C_{15}H_{24}O_2$ 236.1776, found: 236.1777.

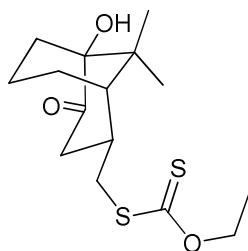
Dithiocarbonic acid [3-(-3-acetyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-cyclohexylidene)-propyl] ester ethyl ester VII-30



$C_{16}H_{26}O_3S_2$
 $M = 330.51 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

- Reaction:** A solution of xanthate **VII-28g** (142 mg, 0.43 mmol) in **chlorobenzene** (1 mL), was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **Dilauroyl peroxide** was then added by portion of 5 to 10% every 20 minutes. After addition of 45 % of DLP, the solvent was then removed *in vacuo*, giving crude compound **VII-30**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).
- Yield:** 45 %
- RMN 1H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.27 (t, J=7.3Hz, 1H, C=CH), 4.65 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.10 – 3.25 (m, 2H, SCH₂), 3.04 (s, 1H, OH), 2.44 – 2.58 (m, 2H, C=CHCH₂), 2.35 – 2.44 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃CO), 2.17 – 2.25 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 2.11 (ddd, J=4.7Hz, J=10.8Hz, J=13.3Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.67 – 1.77 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.52 – 1.62 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.14 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.05 (s, 3H, C(CH₃)₂).
- RMN ^{13}C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.8, 212.8 (C=S, C=O), 145.6 (C_q=CH), 120.7 (C_q=CH), 83.6 (COH), 69.9 (OCH₂), 44.2 (C(Me)₂), 36.0 (SCH₂), 30.8 (CH₂CH₂CH₂), 28.3 (CH₃CO), 26.6 (C=CH-CH₂), 23.8 (C(CH₃)₂), 23.5 (CH₂CH₂CH₂), 22.8 (C(CH₃)₂), 21.8 (CH₂CH₂CH₂), 13.8 (OCH₂CH₃).
- IR v** (cm⁻¹) (CCl₄) 3626, 3545 (OH), 1711 (C=O), 1647 (C=C), 1214, 1053 (C=S, C-O).
- HRMS** (EI+) calcd for C₁₆H₂₆O₃S₂ 330.1324, found: 330.1323.

Dithiocarbonic acid ethyl ester (5-hydroxy-9,9-dimethyl-4-oxo-bicyclo[3.3.1]non-2-ylmethyl) ester VII-31

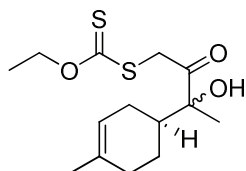


$C_{15}H_{24}O_3S_2$
 $M = 316.48 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

- Reaction:** A solution of **VII-28h-cis** (66 mg, 0.2 mmol) in **chlorobenzene** (2 mL), was refluxed under nitrogen for 15 minutes. **Dilauroyl peroxide** was then added by portion of 5 to 10% every 20 minutes, until the reaction is complete. After addition of 45 % of DLP, the reaction was complete. The solvent was then removed *in vacuo*, giving crude bicyclic compound **VII-31**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (95/5).
- Yield:** 50 %
- RMN 1H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.66 (q, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 3.86 (s, 1H, **OH**), 3.29 (dd, $J=8.1\text{Hz}$, $J=13.5\text{Hz}$, 1H, CH_2S), 3.20 (dd, $J=6.9\text{Hz}$, $J=13.5\text{Hz}$, 1H, CH_2S), 2.92 (dd, $J=7.0\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$, 1H, $CH_{2(eq)}CO$), 2.63 – 2.73 (m, 1H, SCH_2CH_{ax}), 2.33 (dd, $J=11.6\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$, 1H, $CH_{2(ax)}CO$), 1.92 – 2.08 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.87 (td, $J=6.9\text{Hz}$, $J=14.0\text{Hz}$, 1H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.70 – 1.82 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ and $CHC(Me)_2$), 1.53 – 1.70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.43 (t, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.18 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.87 (s, 3H, $C(CH_3)_2$).
- RMN ^{13}C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 214.4, 213.5 ($C=O$, $C=S$), 80.4 (COH), 70.3 (OCH_2), 44.3 ($CHC(Me)_2$), 43.7 (CH_2CO), 40.5 ($C_q(Me)_2$), 40.0 (SCH_2), 34.4 (SCH_2CH), 31.4 ($CH_2CH_2CH_2$), 23.2 ($C(CH_3)_2$), 21.5 ($C(CH_3)_2$), 21.3, 20.5 ($CH_2CH_2CH_2$), 13.8 (OCH_2CH_3).
- IR** ν (cm⁻¹) (CCl₄) 3489 (OH), 1706 ($C=O$), 1219, 1051 ($C=S$, $C-O$).
- HRMS** (EI+) calcd for $C_{15}H_{24}O_3S_2$ 316.1167, found: 316.1173.

D. Chap. 8 : Vers un nouveau mode de transfert de chiralité

Dithiocarbonic acid ethyl ester [3-hydroxy-3-(4-methyl-cyclohex-3-enyl)-2-oxo-butyl] ester VIII-2

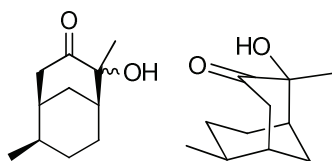


$C_{14}H_{22}O_3S_2$
 $M = 302.45 \text{ g.mol}^{-1}$
 Yellow oil

Reaction:	Following general procedure 5-B, the reaction was carried out using 1-(4-Methyl-cyclohex-3-enyl)-ethanone (2.2 mL, 15 mmol). The adduct obtained was then transformed following general procedure 5-C, using potassium O-ethylxanthate , to give crude xanthate VII-3 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).
Yield:	61 %
RMN 1H (δ , ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.27 – 5.32, 5.35 – 5.41 (m, 1H, $CH=C$, <i>dia</i> 1/2), 4.63 (d, $J=7.1\text{Hz}$, OCH_2CH_3 , <i>dia</i> 1/2), 4.27 – 4.40 (m, 2H, SCH_2 , <i>dia</i> 1/2), 3.28, 3.29 (s, 1H, OH , <i>dia</i> 1/2), 1.80 – 2.15 (m, 6H, $CH_2CH_2CHCH_2$, <i>dia</i> 1/2), 1.56 – 1.66 (m, 1H, $CH_2CH_2CHCH_2$, <i>dia</i> 1/2), 1.62 (s, 3H, CH_3C_q , <i>dia</i> 1/2), 1.45, 1.40 (s, 3H, CH_3C_q , <i>dia</i> 1/2), 1.41 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, OCH_2CH_3 , <i>dia</i> 1/2).
RMN ^{13}C (δ , ppm) (CDCl ₃ , 100.6 MHz)	213.2, 213.1 ($C=S$, <i>dia</i> 1/2), 207.4, 207.1 ($C=O$, <i>dia</i> 1/2), 133.8, 133.7 ($C_q=C$, <i>dia</i> 1/2), 119.9, 119.5 ($C_q=C$, <i>dia</i> 1/2), 81.2, 81.8 (COH , <i>dia</i> 1/2), 70.80, 70.76 (OCH_2 , <i>dia</i> 1/2), 42.0 (CH_2S , <i>dia</i> 1/2), 41.1, 40.8 ($CHCOH$, <i>dia</i> 1/2), 30.24, 30.18 ($C=C_qCH_2$, <i>dia</i> 1/2), 25.8, 24.9 ($C_q=CCH_2$, <i>dia</i> 1/2), 23.6, 22.1 ($C=C_qCH_2CH_2$, <i>dia</i> 1/2), 23.21 ($CH_3C=C$, CH_3COH , <i>dia</i> 1/2), 23.19, 23.05 ($CH_3C=C$, CH_3COH , <i>dia</i> 1/2), 13.7 (OCH_2CH_3 , <i>dia</i> 1/2).
IR ν (cm $^{-1}$) (CCl ₄)	3618, 3503 (OH), 1715 ($C=O$), 1227, 1055 ($C=S$, $C-O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{14}H_{22}O_3S_2$ 302.1011, found: 302.1009.

2-Hydroxy-2,6-dimethyl-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one

VIII-4-dia1

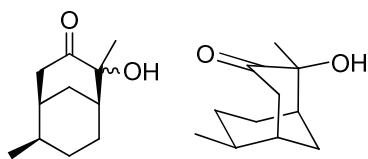


$C_{11}H_{18}O_2$
 $M = 182.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-A, the reaction was carried out using xanthate VIII-2 (150 mg, 0.5 mmol), and DLP (10 mol%), giving crude cyclic compound VIII-3 , as a mixture of many diastereoisomers. Crude VIII-3 was then transformed following general procedure 4-G, giving crude compound VIII-4 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).
Yield:	80 % (over 2 steps, mixture of two diastereoisomers)
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.77 (dd, $J=6.1\text{Hz}$, $J=16.2\text{Hz}$, 1H, $COCH_2$), 2.52 (ddd, $J=3.2 \text{ Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$, $J=13.1\text{Hz}$, 1H, $CHCHCH_2CH(CH_2)_2$), 2.40 (td, $J=2.1\text{Hz}$, $J=16.2\text{Hz}$, 1H, $COCH_2$), 2.22 – 2.30 (m, 1H, OH), 2.05 – 2.11 (m, 1H, $CHCHCH_2CH(CH_2)_2$), 2.01 – 2.05 (m, 1H, $(CH)_2CH_2CH(CH_2)_2$), 1.66 – 1.80 (m, 2H, $(CH)_2CH_2CH(CH_2)_2$), 1.45 – 1.60 (m, 2H, $(CH)_2CH_2CH(CH_2)_2$), 1.34 – 1.44 (m, 1H, $(CH)_2CH_2CH(CH_2)_2$), 1.30 (s, 3H, CH_3OH), 0.87 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3CH), 0.74 – 0.87 (m, 1H, $(CH)_2CH_2CH(CH_2)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz)	212.4 ($C=O$), 76.6 (COH), 41.8 ($CHCHCH_2CH$), 38.0 (CH_2CO), 37.4 ($CHCHCH_2CH$), 35.7 ($CHCHCH_2CH$), 30.8 ($CH_2CHCH_2CH_2$), 27.8 ($CH_2CHCH_2CH_2$), 27.0 ($CH_2CHCH_2CH_2$), 21.9 (CH_3COH), 19.7 (CH_3CH).
IR v (cm^{-1}) (CCl_4)	3598, (OH free), 3507 (OH bonded), 1709 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{11}H_{18}O_2$ 182.1307, found : 182.1315

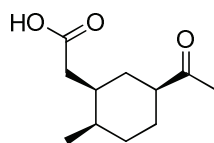
2-Hydroxy-2,6-dimethyl-bicyclo[3.3.1]nonan-3-one

VIII-4-dia2



$C_{11}H_{18}O_2$
 $M = 182.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	Following general procedure 7-A, the reaction was carried out using xanthate VIII-2 (150 mg, 0.5 mmol), and DLP (10 mol%), giving crude cyclic compound VIII-3 , as a mixture of many diastereoisomers. Crude VIII-3 was then transformed following general procedure 4-G, giving crude compound VIII-4 .
Purification:	Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (9/1).
Yield:	80 % (over 2 steps, mixture of two diastereoisomers)
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.56 – 2.62 (m, 1H, $COCH_2$), 2.49 (dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=16.2\text{Hz}$, 1H, $COCH_2$), 2.10 – 2.25 (m, 4H, $CHCHCH_2CH(CH_2)_2$), 1.60 -1.82 (m, 2H, $CHCHCH_2CH(CH_2)_2$), 1.71 (s, 1H, OH), 1.23 – 1.41 (m, 2H, $CHCHCH_2CH(CH_2)_2$), 1.40 (s, 3H, CH_3OH), 0.88 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3CH), 0.77 – 0.90 (m, 1H, $CHCHCH_2CH(CH_2)_2$).
RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz)	217.1 ($C=O$), 77.7 (COH), 42.2 ($CHCHCH_2CH$), 38.0 ($CHCHCH_2CH$), 37.9 (CH_2CO), 35.9 ($CHCHCH_2CH$), 33.4 ($CH_2CHCH_2CH_2$), 27.9 (CH_3COH), 26.9 ($CH_2CHCH_2CH_2$), 26.4 ($CH_2CHCH_2CH_2$), 19.6 (CH_3CH).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	3598, (OH free), 3497 (OH bonded), 1712 ($C=O$).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{11}H_{18}O_2$ 182.1307, found: 182.1315

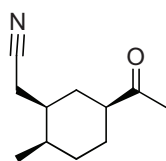
(5-Acetyl-2-methyl-cyclohexyl)-acetic acid**VIII-5**

$C_{11}H_{18}O_3$
 $M = 198.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

Reaction:	A solution of the <i>diastereoisomer 1</i> of VIII-4 (91 mg, 0.5 mmol) was stirred in water (17 mL) with sodium periodate (785 mg, 3.6 mmol) for 24 hours. A solution of sodium hydroxide (5%) has then been added, and the basic aqueous layer was extracted with diethyl ether. Chlorhydric acid (3M) was then added, until the pH of the solution reached 1, and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The organic layer thus obtained was then washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure, giving pure acid VIII-5 .
Purification:	None
Yield:	73 %
RMN 1H (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.7 – 10.1 (1H, COOH), 2.32 – 2.43 (m, 1H, CHCO), 2.14 – 2.30 (m, 2H, CH₂COOH), 2.12 (s, 3H, CH₃CO), 1.98 – 2.09 (m, 1H, CH₂CHCH(CH₂)₂), 1.85 – 1.97 (m, 1H, (CH)₂CH₂CH(CH₂)₂), 1.52 – 1.68 (m, 3H, (CH)₂CH₂CH(CH₂)₂), 1.34 – 1.46 (m, 1H, (CH)₂CH₂CH(CH₂)₂), 1.18 – 1.33 (m, 2H, (CH)₂CH₂CH(CH₂)₂), 0.82 (d, $J=7.0\text{Hz}$, CH₃CH).
RMN ^{13}C (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100.6 MHz)	212.0 (CH₃C=O), 178.6 (COOH), 51.3 (CHCO), 39.0 (CH₂COOH), 36.4 (CHCHCH₃), 32.4 (CH₃CHCH₂), 30.3 (CHCHCH₃), 28.0 (CH₃CO), 27.6 (CHCH₂CH), 22.0 (C(O)CHCH₂), 11.7 (CH₃CH).
IR ν (cm^{-1}) (CCl_4)	3528 (OH), 1741 (C(=O)OH), 1709 (MeC=O).
HRMS (EI+)	calcd for $C_{11}H_{18}O_3$ 198.1256, found: 198.1263.

(5-Acetyl-2-methyl-cyclohexyl)-acetonitrile

VIII-6



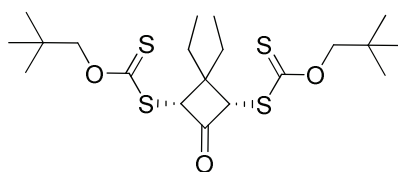
$C_{11}H_{17}NO$
 $M = 179.26 \text{ g.mol}^{-1}$
 Colorless oil

- Reaction:** To a solution of **VIII-4** (182 mg, 1 mmol) (mixture of two diastereoisomers) in **ethanol** (1.25 mL), was added **water** (225 μL), **hydroxylamine hydrochloride** (205 mg, 3 mmol), and **sodium hydroxide** (320 mg, 8 mmol). After being refluxed for 3 hours, the mixture was then partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was then extracted with ethyl acetate, and the resulting organic layers were washed with water, brine, dried and the solvent were removed under reduced pressure, giving the **oxime**.
 The crude product was then dissolved in **pyridine** (1.2 mL), and **methanesulfonyl chloride** (153 μL , 2 mmol) was added. Stirring was kept overnight at room temperature. Water was then added, and the mixture was extracted with ethyl acetate twice. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated *in vacuo*, giving compound **VIII-6**.
- Purification:** Column chromatography, elution with petroleum ether/ethyl acetate (85/15).
- Yield:** 80 % (over two steps)
- RMN ^1H** (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 2.39 (tt, $J=3.6\text{Hz}$, $J=12.3\text{Hz}$, 1H, **CHCO**), 2.29 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H, **CH₂CN**), 2.16 (s, 3H, **CH₃CO**), 2.07 – 2.16 (m, 1H, **CH₃CH**), 2.00 (dtd, $J=3.8\text{Hz}$, $J=7.7\text{Hz}$, $J=15.6\text{Hz}$, 1H, **CHCH₂CN**), 1.73 – 1.82 (m, 3H, **CH₂CHCH₂CH₂**), 1.59 – 1.69 (m, 1H, **CH₂CHCH₂CH₂**), 1.27 – 1.52 (m, 2H, **CH₂CHCH₂CH₂**), 0.90 (d, $J=7.2\text{Hz}$, **CH₃CH**).
- RMN ^{13}C** (δ , ppm) (CDCl₃, 100.6 MHz) 210.7 (**CH₃C=O**), 118.7 (**CN**), 50.9 (**CHCO**), 37.1 (**CHCHCH₂CN**), 32.2 (**CH₂CHCH₃**), 29.9 (**CHCH₂CN**), 28.1 (**CH₃CO**), 27.4 (**CHCH₂CH**), 22.1 (**CH₂CN**), 22.0 (**C(O)CHCH₂**), 11.2 (**CH₃CH**).
- IR ν** (cm⁻¹) (CCl₄) 2249 (CN), 1714 (C=O).
- HRMS** (EI+) calcd for C₁₁H₁₇NO 179.1310, found: 179.1305.

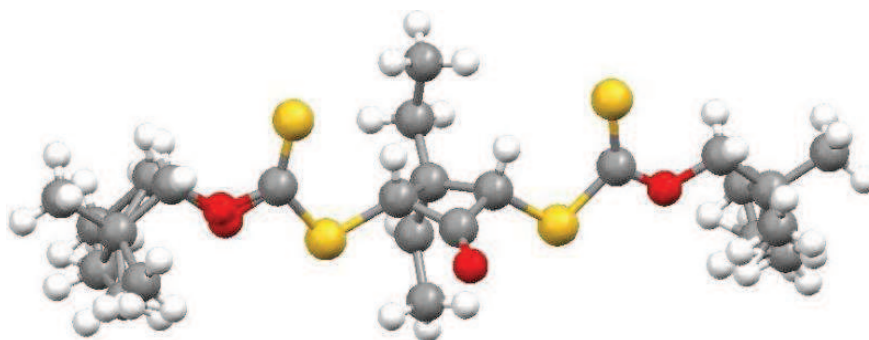
III. Analyses structurales par diffraction des rayons X

All data were collected on a Nonius Kappa CCD diffractometer at 150(1) K using Mo K $_{\alpha}$ ($\lambda = 0.71069$ Å) X-ray source and a graphite monochromator. Experimental details are described in Table 1 and 2. The crystal structures were solved in SIR 97¹⁷⁶ and refined in SHELXL-97¹⁷⁷ by full-matrix least-squares using anisotropic thermal displacement parameters for all no-hydrogen atoms. All the hydrogens atoms were placed in geometrically calculated positions.

A. Composé IV-2d



IV-2d



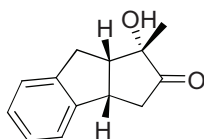
¹⁷⁶ Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. /SIR97, an integrated package of computer programs for the solution and refinement of crystal structures using single crystal data./

¹⁷⁷ Sheldrick, G. M. /SHELXL-97 /, Universität Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

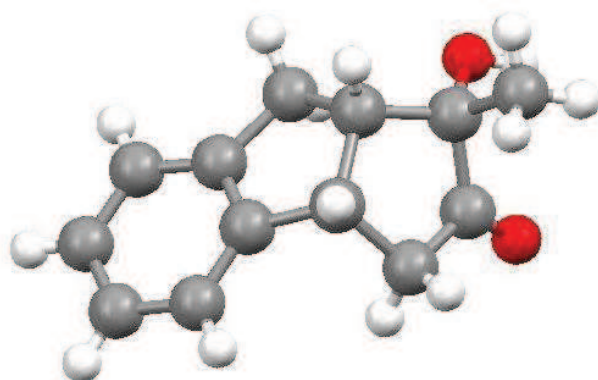
Molecular formula	C ₂₀ H ₃₃ O ₃ S ₄
Molecular weight	449.70
Crystal habit	Colorless needle
Crystal dimensions(mm)	0.28x0.20x0.18
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbn2 ₁
a(Å)	9.977(1)
b(Å)	10.798(1)
c(Å)	22.625(1)
α(°)	90.00
β(°)	90.00
γ(°)	90.00
V(Å ³)	2437.4(3)
Z	4
d(g-cm ⁻³)	1.225
F(000)	964
μ(cm ⁻¹)	0.406
Absorption corrections	multi-scan ; 0.8947 min, 0.9304 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	28.69
HKL ranges	-13 13 ; -10 14 ; -30 20
Reflections measured	14208
Unique data	5008
R _{int}	0.0239
Reflections used	3221
Criterion	I > 2σ(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	constr
Parameters refined	277
Reflections / parameter	11
wR ₂	0.2215
R ₁	0.0731
Flack's parameter	0.4(2)
Weights a, b	0.0973 ; 2.1921
GoF	1.125
difference peak / hole (e Å ⁻³)	0.711(0.055) / -0.275(0.055)

Table 1 – Crystal data for IV-2d.

B. Composé V-23



V-23



Molecular formula	C ₁₃ H ₁₄ O ₂
Molecular weight	202.24
Crystal habit	Colorless Block
Crystal dimensions(mm)	0.30x0.28x0.22
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a(Å)	6.232(1)
b(Å)	7.500(1)
c(Å)	22.363(1)
α(°)	90.00
β(°)	96.825(1)
γ(°)	90.00
V(Å ³)	1037.8(2)
Z	4
d(g·cm ⁻³)	1.294
F(000)	432
μ(cm ⁻¹)	0.086
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9746 min, 0.9813 max
Diffractionmeter	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	27.47
HKL ranges	-8 6 ; -9 9 ; -28 28
Reflections measured	6311
Unique data	2352
Rint	0.0256
Reflections used	1783
Criterion	I > 2σ(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	constr
Parameters refined	137
Reflections / parameter	13
wR2	0.1382
R1	0.0528
Weights a, b	0.0503 ; 0.4473
GoF	1.098
difference peak / hole (e Å ⁻³)	0.213(0.043) / -0.201(0.043)

Table 2 – Crystal data for **V-23**.